Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Факультет післядипломної освіти
Кафедра педіатрії і неонатології

ЦЕНТР ТРОМБОЗУ І ГЕМОСТАЗУ

Комунальний заклад
Львівської обласної ради
“Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр ”

АКАДЕМІЯ
“СИСТЕМА ЗГОРТАННЯ КРОВІ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ”:

Сучасна тактика діагностики, лікування та моніторингу

проф. Леонід Дубей

2017

Dear prof. Leonid Dubey,

Thank you for submitting your application for European certification of your Haemophilia Centre. The Committee has met and I am happy to report they recommend that your centre is recognized as a European Haemophilia Comprehensive Care Centre (EHCCC). You will receive a certificate recognizing this in due course.

Best regards,
Manuela Martorana
25.06.2014

This is to certify that

THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS UNIT - WESTERN UKRAINIAN SPECIALIZED CHILDREN'S MEDICAL CENTRE LVIV

is a designated

European Haemophilia Comprehensive Care Centre

for a period of three years.

Date of decision: April 28, 2014

Philippe de Moerloose **President** **EAHAD**	**Pier Mannuccio Mannucci** **Chairperson** **Certification Group**	**Brian O'Mahony** **President** **EHC**

Last Updated: 30/12/2014

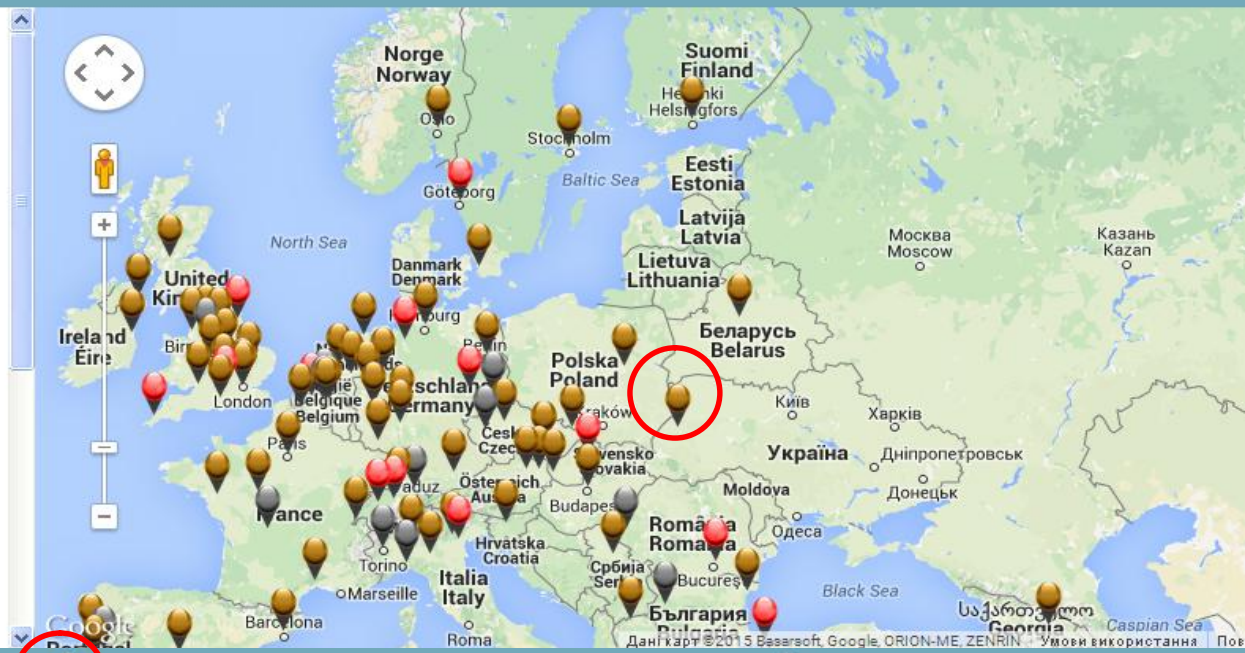
- EHCCC (European Haemophilia Comprehensive Care Centre) - EHTC (European Haemophilia Treatment Centre)

Certification Count

EHCCC	76
EHTC	16
UNDER REVIEW	14

Applications By Country

United Kingdom	22
Germany	12
Italy	7
Portugal	7
Switzerland	7
France	6
Czech Republic	5
Belgium	5
Netherlands	3
Greece	3
Turkey	3
Sweden	3
Slovakia	2
Ireland	2



Last Updated: 30/12/2014

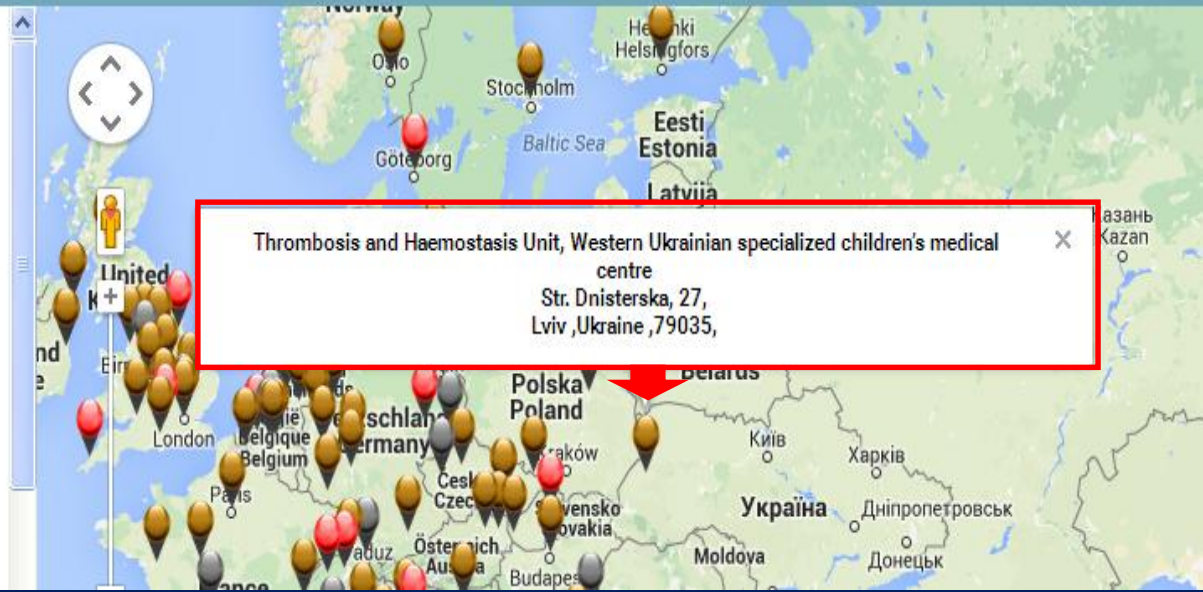
- EHCCC (European Haemophilia Comprehensive Care Centre) - EHTC (European Haemophilia Treatme

Certification Count

EHCCC	76
EHTC	16
UNDER REVIEW	14

Applications By Country

United Kingdom	22
Germany	12
Italy	7
Portugal	7
Switzerland	7
France	6
Czech Republic	5



ISTH Reach the World Education Program

for general physicians, paediatrics, haematologists, obstetrics & gynecologists, anesthesiologists & intensive care

1. Von Willebrand Deasease
2. Thrombophilia, basic
3. Thrombophilia for patients on anticoagulants
4. Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT)
5. Thrombotic Trhrombocytopenia (TTP)
6. CVA, TIA, CVT
7. Abnormal PT and/or PTT evaluation
8. Platelet function Assays: PFA-100
9. Obstetrics profile for repeated fetal loss or Pre-eclampsia
10. Liver disease profile
11. DIC profile
12. Dysfibrinogenemia evaluation
13. Platelet aggregometry for bleeding disorder
14. AphS
15. TEG

ЧИ СИСТЕМА ЗГОРТАННЯ КРОВІ Є СКЛАДНИМ МЕХАНІЗМОМ?

ВСІ ЇЇ СКЛАДОВІ ПОВИННІ ЗЛАГОДЖЕННО І, НАЙГОЛОВНЕ, ЗБАЛАНОСВАНО ПРАЦЮВАТИ!

„Global"
„Vascular bed specific"
Hemostasis view…

ГЕМОСТАЗ ГЛОБАЛЬНО

ГЕМОСТАЗ

- Це функція організму, коли:
  - забезпечується агрегатний стан крові;
  - забезпечується зупинка кровотечі і запобігання кровотечі при пошкодженні судин.

- В певний час має відбутись коагуляція (утворення тромбу)
  - швидко
  - локалізовано
  - зворотно

КОМПОНЕНТИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

- **МОРФОЛОГІЧНІ КОМПОНЕНТИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ**
  - судинна стінка
  - тромбоцити і клітинні елементи крові
  - плазмові компоненти

    (білки, пептиди, небілкові медіатори гемостазу, цитокіни і гормони)
  - кістковий мозок, печінка, селезінка

    (в них синтезуються і пулюються тромбоцити і плазмові компоненти гемостазу)

- **ФУНКЦІОНАЛЬНІ КОМПОНЕНТИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ**
  - прокоагулянти
  - інгібітори коагуляції, антикоагулянти
  - профібринолітики
  - інгібітори фібринолізу

ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗУ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ФІБРИНОЛІЗОМ

ФІЗІОЛОІГЧНО ВИСОКА КОНЦЕНТРАЦІЯ ПЛАЗМІНОГЕНУ СПОТЕРІГАЄТЬСЯ В НАСТУПНИХ ОРГАНАХ:

- Матка (під час менструації, під час вагітності)
  вміст плазміногену зростає із збільшенням терміну вагітності
- Легені
- Верхній відділ шлунково-кишкового тракту
- Простата

ПАТОЛОГІЧНО ЦЕ СПРИЯЄ РОЗВИТКУ ГІПЕРФІБРИНОЛІЗУ З ВИНИКНЕННЯ ПОТУЖНОЇ КРОВОТЕЧІ

ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОСТАЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

1. Знижений рівень Vit. К-залежних факторів згортання крові (FII, FVII, FIX, FX) .

2. Знижений рівень FV, IX, XII, XIII.

3. Знижений рівень прекалікреіну, плазміногену, антитромбіну III, α_2-антиплазміну

4. Дещо знижена функція тромбоцитів (адгезія-агрегація)

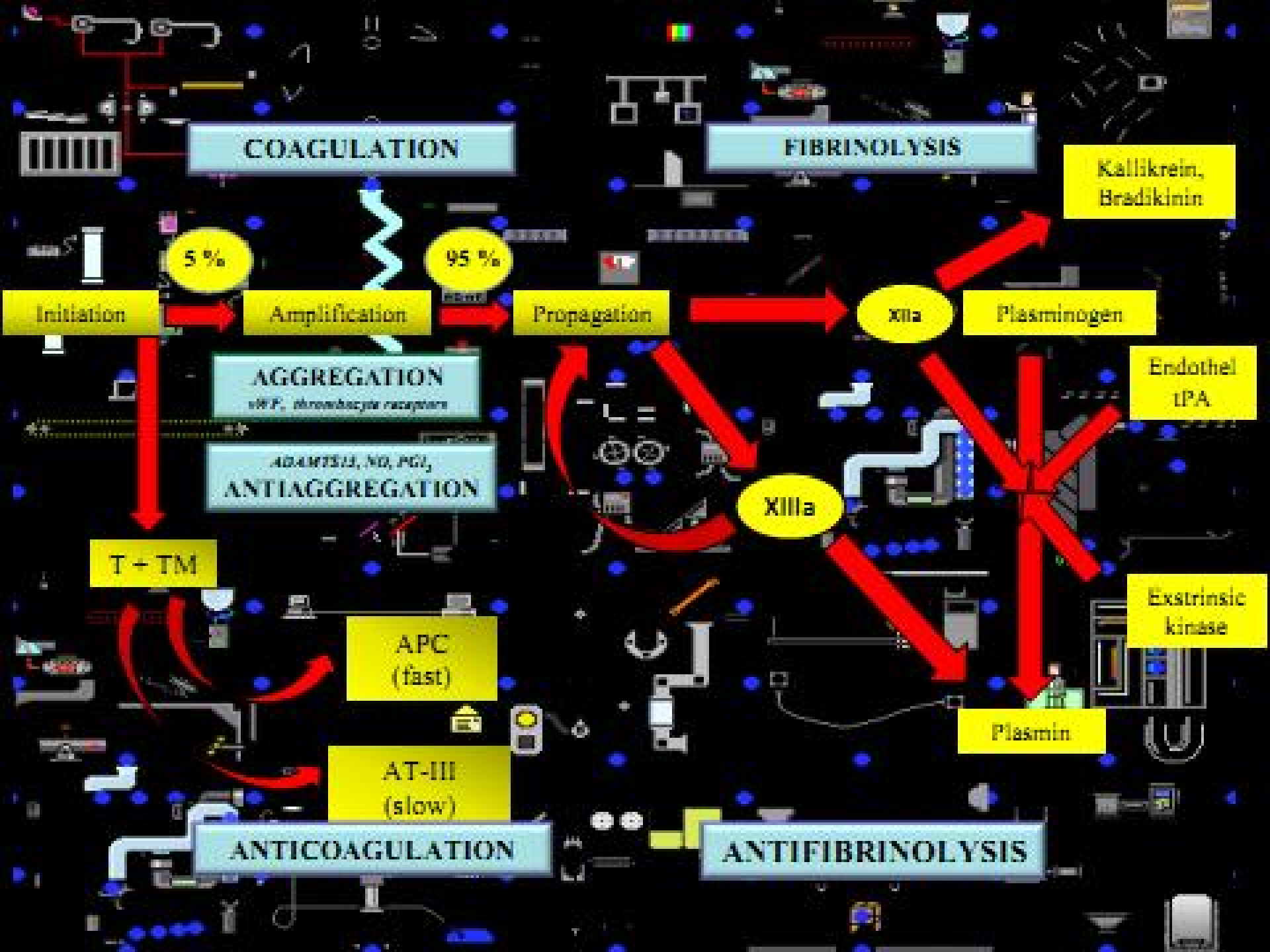
5. Підвищена проникність судинної стінки

6. Знижений рівень фібриногену, тим більше порушена його функція за рахунок притаманних йому функцій фетальної форми фібриногену

Чим дитина є більш недоношеною, тим більш виражені зміни у показниках системи згортання крові

ГЕМОСТАЗ

ПОШКОДЖЕННЯ СУДИН
Нейро-гуморальна регуляція
Тканинний фактор
Констрікція судин
Активація тромбоцитів
Активація коагуляції
Первинний гемостатичний тромб
Зменшення потоку крові
Агрегація тромбоцитів
Тромбін, фібрин
Стабільний гемостатичний тромб


COAGULATION
FIBRINOLYSIS
Kallikrein, Bradikinin
5 %
95 %
Initiation
Amplification
Propagation
XIIa
Plasminogen
AGGREGATION
vWF, thrombocyte receptors
Endothel tPA
ADAMTS13, NO, PGI2
ANTIAGGREGATION
XIIIa
T + TM
Exstrinsic kinase
APC (fast)
Plasmin
AT-III (slow)
ANTICOAGULATION
ANTIFIBRINOLYSIS

ЧИМ БІЛЬШЕ МИ ЗНАЄМО – ТИМ БІЛЬШЕ МИ НЕ ЗНАЄМО

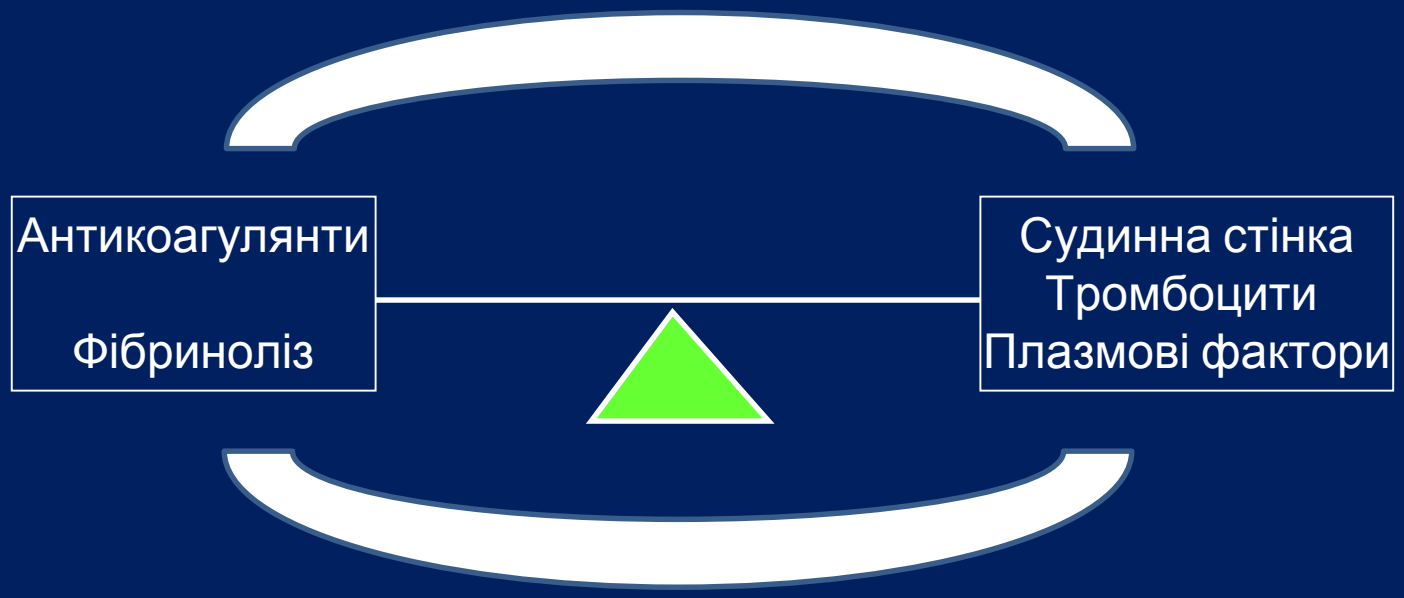
- **Багато вже відомо.**

Сьогодні виділені та охарактеризовані усі білкові фактори плазмового гемостазу, детально описані на молекулярно – генетичному рівні структурні елементи, фізіологія та патофізіологія судинно - тромбоцтарного гемостазу, антикоагулянтної та фібринолітичної систем

- **Рух вперед.**
- Багато аспектів системи гемостазу до сьогоднішнього дня залишаються незрозумілими і регулярно відкриваються нові агенти, що беруть участь у гемостатичних реакціях, описуються їх функціональні особливості
- Відомо, що в роботі системи гемостазу залучені більше 300 різноманітних біохімічних реакцій, які проходять паралельно чи послідовно.

ГЕМОСТАТИЧНИЙ БАЛАНС
(гемостатичний гомеостаз)

Збереження загальної активності гемостазу у фізіологічних межах
(збалансована рівновага)

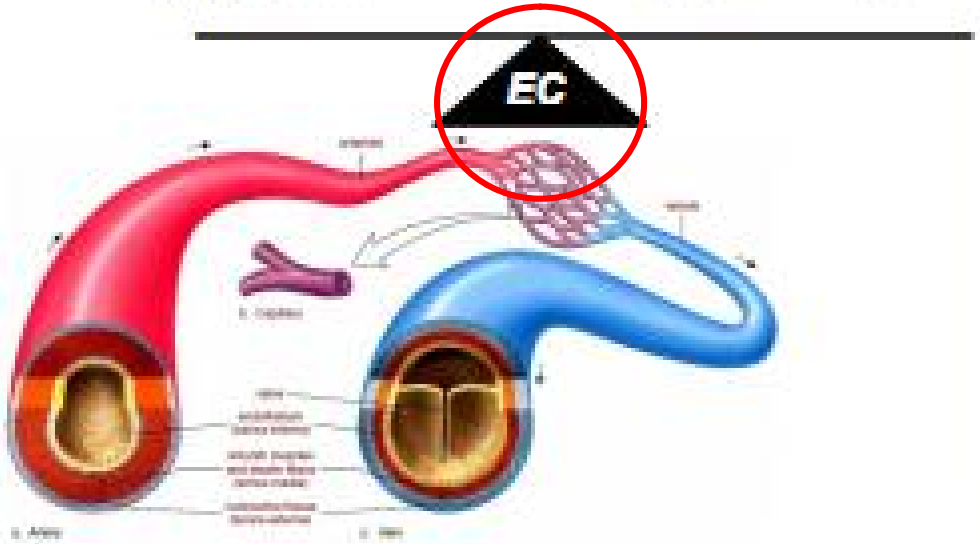


ГЕМОСТАЗ ЛОКАЛЬНО

Vascular bed specific hemostasis

СПЕЦИФІЧНИЙ ГЕМОСТАЗ, ОПОСЕРЕДКОВАНИЙ СУДИННИМ ЛОЖЕМ

PRO		ANTI	
vWF	++++	tPA	+
TF	+	TFPI	+++
TR	++	Heparan	+++
PAI-1	++++	TM	++

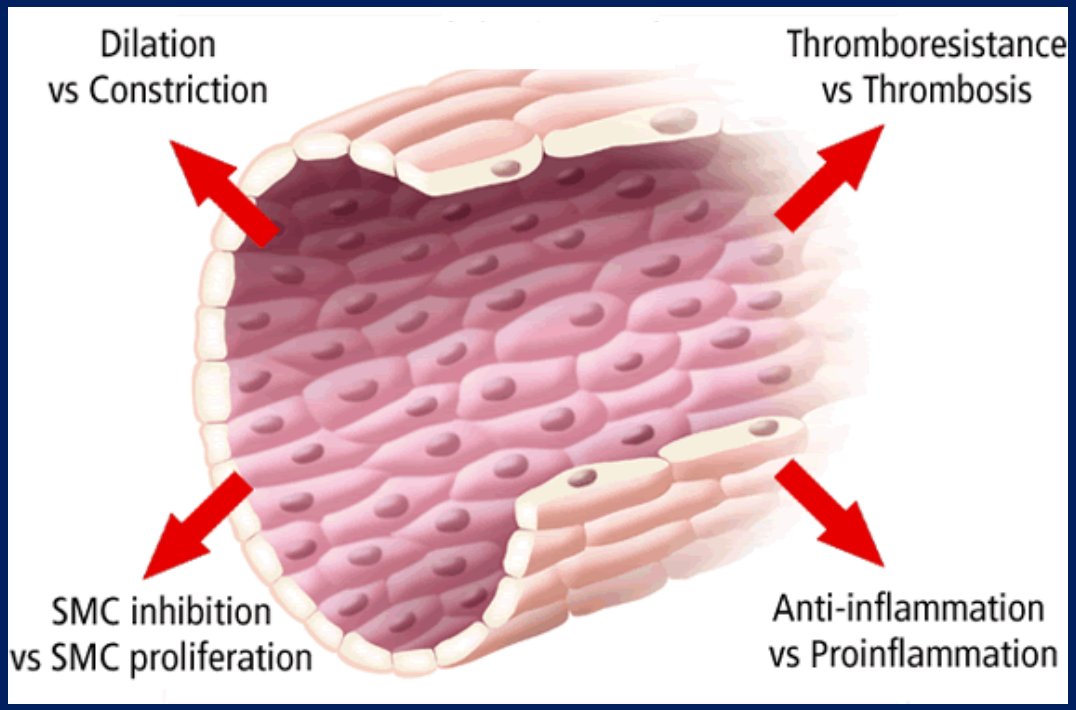


- **Різна експресія гемостатичних факторів різними ендотеліальними клітинами**
- **Орган-специфічна відповідь ендотеліальних клітин**
- **Кожен орган визначає свій гемостаз залежно від його функції**

Crit Care Med 2001; 29 [Suppl.]:S28 –S35

ЕНДОТЕЛІЙ

НАЙБІЛЬШИЙ ОРГАН ОРГАНІЗМУ



- 1,5 кг
- Площа як 6 тенісних кортів
- Напівпроникний

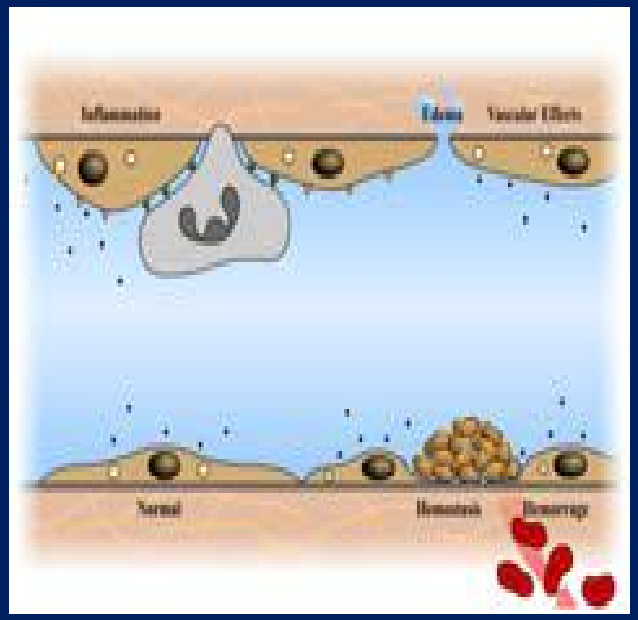
ФУНКЦІЯ СУДИН

- Нормальні судини сприяють безперешкодному рухові крові до потрібних місць
  (нейро-гуморальна регуляція)

- Ендотелій є важливим кровоносним компонентом, який впливає на судинний гомеостаз:
  - утворює судинний шар
  - секретує медіатори

ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ

- Фізіологічний бар’єр
- Регуляція кровотоку і судинного тонусу:
- Відповідальний за перерозподіл рідини
- Участь у запальних процесах
- Участь у процесах заживлення/відновлення
- Участь у гемостазі



МЕДІАТОРИ ЕНДОТЕЛІЮ

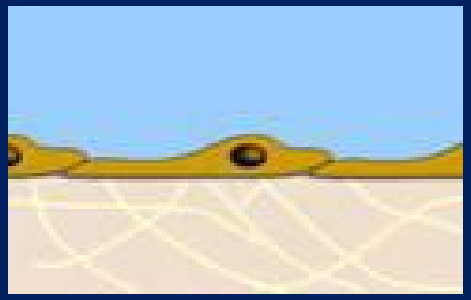
СУДИННИЙ ТОНУС

Простациклін:
- підвищує вазодилятацію
- пригнічує адгезію та активацію тромбоцитів

Оксид азоту:
- підтримує релаксацію судин
- пригнічує активацію тромбоцитів
- разом із протеїном С і АТІІІ пригнічує утворення тромбіну

Ендотелійпохідний гіперполяризуючий фактор
- індукує вазодилятацію ендотелію

Ендотелін -1
- індукує вазоконстрікцію



МЕДІАТОРИ ЕНДОТЕЛІЮ

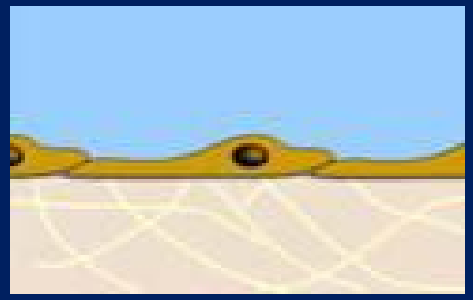
АНТИКОАГУЛЯНТИ

Простациклін
- підвищує вазодилятацію
- пригнічує адгезію та активацію тромбоцитів

Оксид азоту
- підтримує релаксацію судин
- пригнічує активацію тромбоцитів
- разом із протеїном С і АТІІІ пригнічує утворення тромбіну

Тромбомодулін
- зв’язує тромбін, щоб ініціювати активацію протеїну С

Протеін S
- кофактор для протеїну С
- незалежно пригнічує активність FVIII і FX



МЕДІАТОРИ ЕНДОТЕЛІЮ

АНТИКОАГУЛЯНТИ

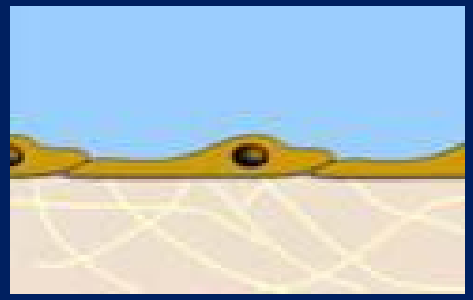
Гепарин-сульфатні протеоглікани
- на поверхні ендотелію зв’язують АТIII

Активатор тканинного плазміногену
- активує фібриноліз

Ектоензим аденозин-дифосфотаза
- деградація АДФ

Анексин V
- конкурентний інгібітор коагуляційних факторів, залежних від фосфоліпідів

Інгібітор тканинного фактора
- пригнічує комплекс TF/FVIIa



МЕДІАТОРИ ЕНДОТЕЛІЮ

ПРОКОАГУЛЯНТИ

Тканинний фактор

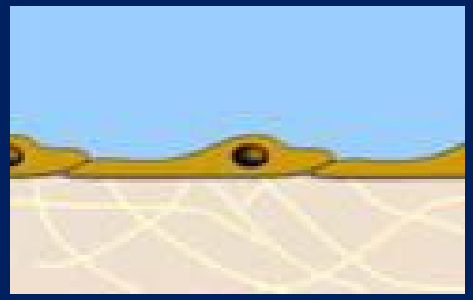
- вивільняється після пошкодження ендотелія, можливо індукованим ендотелієм

Фактор Віллебранда

- утворює містки для адгезії і агрегації тромбоцитів

Інгібітор-1 активатора плазміногену (PAI-1)

- пригнічує фібриноліз



МЕДІАТОРИ ЕНДОТЕЛІЮ

АНГІОГЕНЕЗ

Тромбоцитарно-похідний ростовий фактор (PDGF)
- мітогенез гладких м’язів і фібробластів

Фібробластний ростовий фактор (FGF)
- проліферація фібробластів

Трансформуючий ростовий фактор-β (TGF-β)
- модуляція репарації судин
  (пригнічення клітинної проліферації)

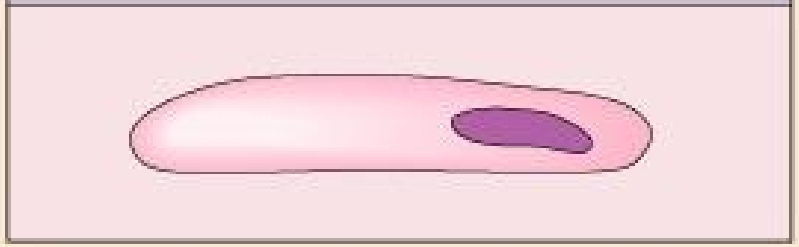
Епідермальний ростовий фактор (EGF)

Ростовий фактор ендотеліальних клітин (ECGF)

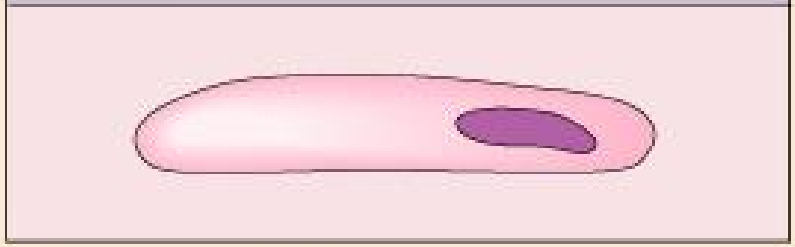
ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ: НОРМА І ПАТОЛОГІЯ

Пошкодження ендотелію

Нормальний ендотелій



Дисфункція ендотелію



Фенотип

- Вазодилятація
- Тромборезистентність
- Протизапальні властивості
- Антипроліферативні властивості

Фенотип

- ↓ вазодилятація, ↑ вазоконстрікція
- Тромбогенні властивості
- Прозапальні властивості
- Пропроліферативні властивості

ПРИЧИНИ ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ

Запальні процеси (васкуліти):

- інфекційні (бактеріальні, вірусні)
- неінфекційні (аллоімунні, автоімунні)

Некрози

- токсини
- інфекційні агенти

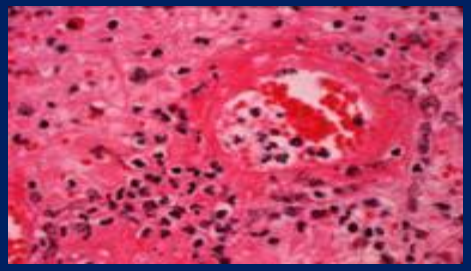
Ендотеліальна деградація

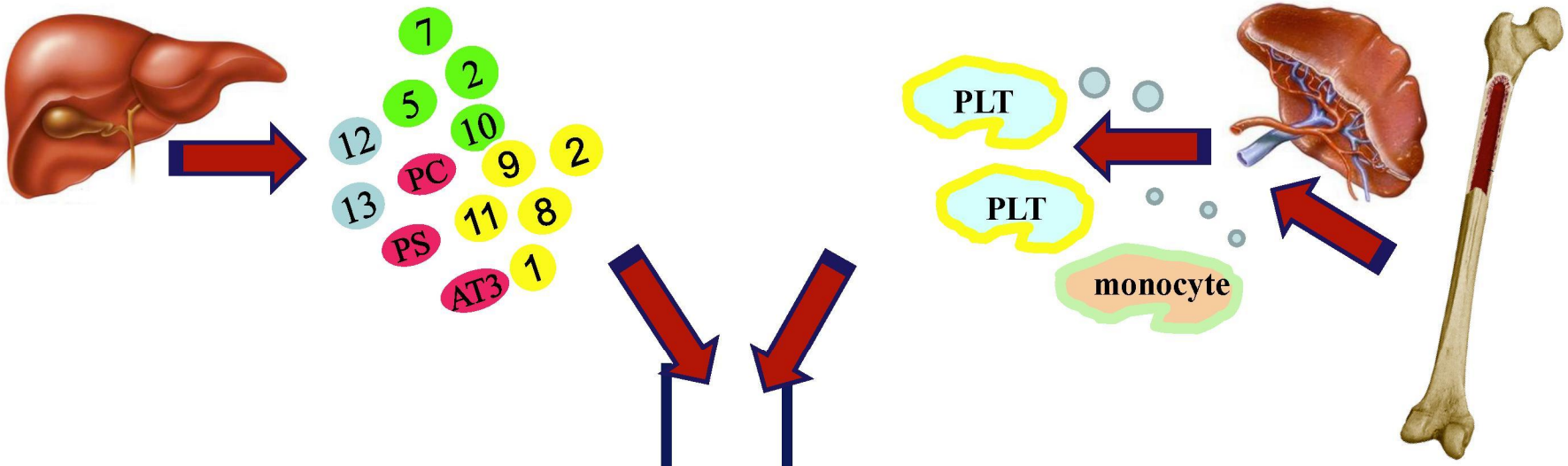
- ендотоксин

Травма

Інвазія

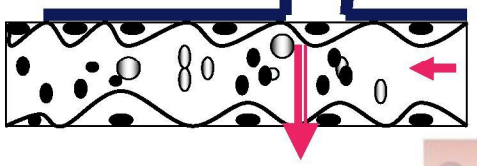
- запальні маси
- пухлинні маси

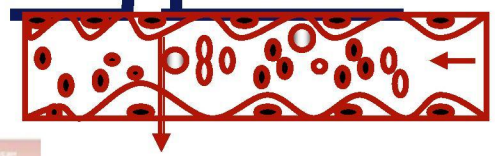




25% plasma volume „static"

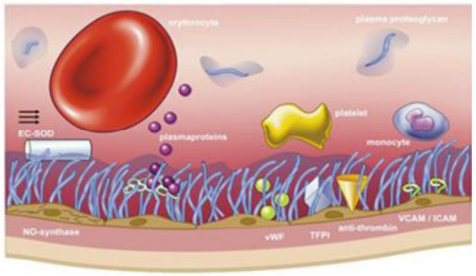
75% plasma volume „dynamic"





P-selectin+++
TF +
TR ++
PAI-1 +++

tPA +++
TFPI +++
Heparan +
TM +++
PCR +++



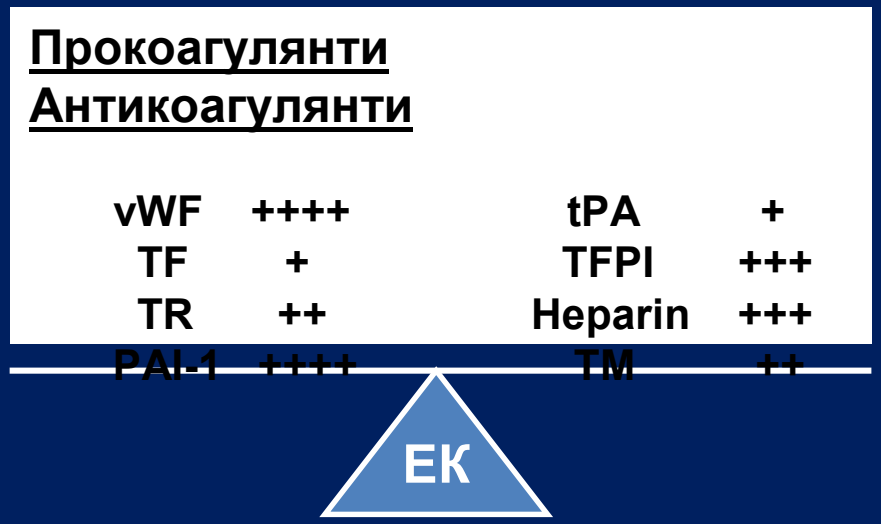
vWF absent
TF +
TR ++
PAI-1 +

tPA +
TFPI ++
Heparan +++
TM +++

Vascular bed-specific hemostasis balances

BMC Systems y 2010,4:7-12
Int Care Med 36:1286-1298

КОНТРОЛЬ ГЕМОСТАЗУ З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ КРОВОПЛИНУ В ОРГАНІ



- Різні ендотеліальні клітини -> різна експресія гемостатичних факторів
- Кожен орган визначає свій гемостаз відповідно до свого кровоплину і функції:

high flow (підвищений кровоплин, високий потік крові)

підвищені антикоагуляційні властивості → присутня агрегація

low flow (знижений кровоплин, низький потік крові)

підвищуються прокоагуляційні властивості → знижується або відсутня агрегація

- ГЕМОСТАЗ ГЛОБАЛЬНО
- ГЕМОСТАЗ ЛОКАЛЬНО

ЕНДОТЕЛІЙ →

Орган-специфічна відповідь ендотеліальних клітин

Потоки крові:
- високі
- низькі

ФІБРИНОЛІЗ →

- Матка
- Легені
- Верхній відділ ШКТ
- Простата

- АКУШЕРСТВО: ГІПЕРКОАГУЛЯЦІЯ – ФІБРИНОЛІЗ
- НОВОНАРОДЖЕНІ: нестабільність/дисбаланс: згортання - протизгортання

ГЛОБАЛЬНО ГЕМОСТАЗ

↓

З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ КРОВОПЛИНУ В ОРГАНІ

↓

ПОШКОДЖЕННЯ/НЕДОСТАТНІСТЬ ОДНОГО ОРГАНУ

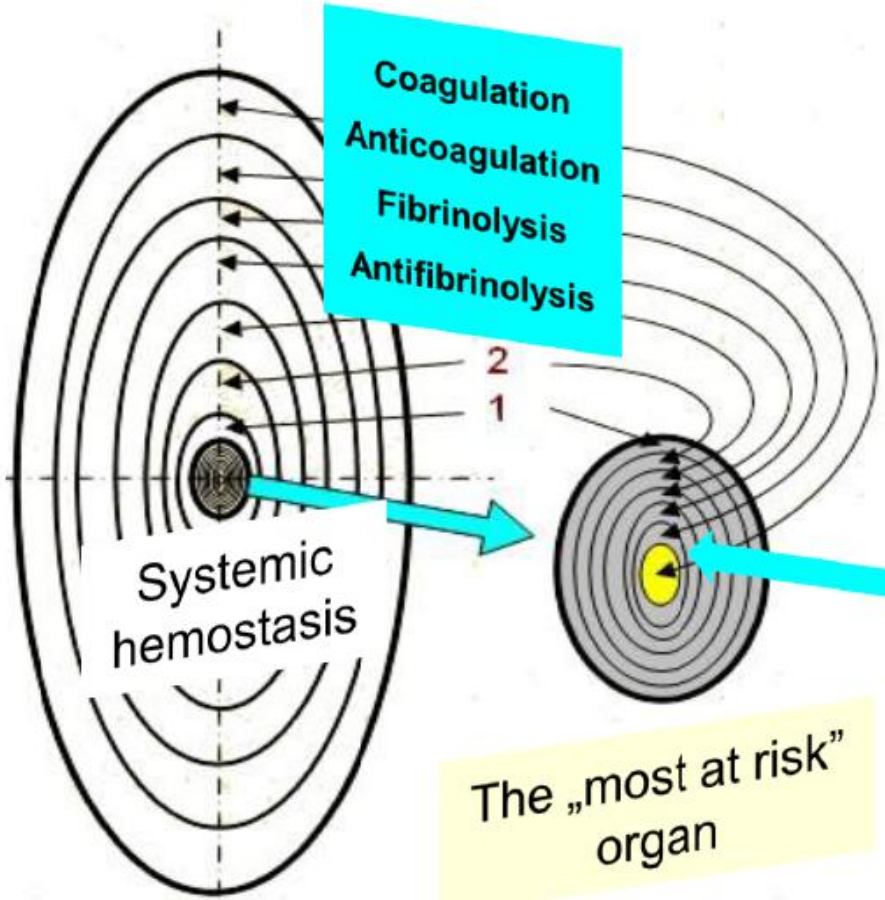
↓

ПОЛІОРГАННА НЕДОСТАТНГІСТЬ

„Differential" bleeding management

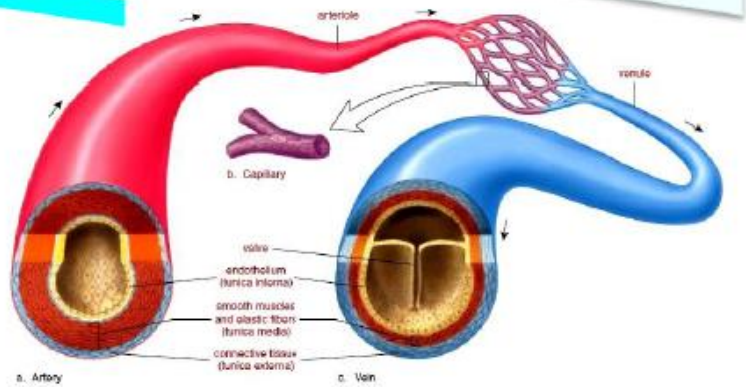
…don't bleed… & …don't coagulate…

Crit Care Med 2012; 40:2704–2708)



The „most at risk" organ

" … most at risk organ vascular bed-specific coagulation defines: the targets of systemic hemostasis management…"



Semin Immunopathol (2012) 34:167–179

“Old style”
“New style”
Hemostasis diagnostic

ІНІЦІАЛЬНА ОЦІНКА ГЕМОСТАЗУ
Стиль «ретро»

- Загальний аналіз крові з формулою (ручний метод, «трієчка»)
- Тривалість кровотечі (тест Дюке)
- Час згортання крові (тест Лі Уйт)
-
- Протромбіновий час (**ПЧ**)
- Протромбіновий індекс (**ПІ**)
- Толерантність плазми до гепарину
- Гепариновий час
- Час рекальцифікації
- Активований час рекальцифікації
- Аутокоагуляційний тест
- Фібриноген (за Рутбергом)

СУЧАСНА ОЦІНКА ГЕМОСТАЗУ

• Загальний аналіз крові з формулою (гемоаналізатор)		
• Тривалість кровотечі (за Дюке ? – 50/50; PFA-100)	1-4 хв.	**BT**
• Протромбіновий час (**ПЧ**)	10-12 сек.	**PT**
Протромбіновий індекс (**ПІ**)	80-120%	**PI**
Міжнародне нормалізоване співвідношення (**МНС**)	0,8-1,1	**INR**
• Активований парціальний тромбопластиновий час (**АПТЧ**)	25-35 сек.	**aPTT**
• Тромбіновий час (**ТЧ**)	15-18 сек.	**TT**
• Фібриноген (за Клаусом)	2,2-3,3 г/л	**Fib**
• D-димер	< 500 нг/мл	**DD**

ЗДОВЖЕНА ТРИВАЛІСТЬ КРОВОТЕЧІ
механізм

- Дефіцит фактора (ів) згортання крові
- Коагулянті інгібітори
- Обидва механізми
- Жоден з механізмів (помилковий результат)

Тест на змішування – для ініціальної оцінки коагуляційного гемостазу

ІНТЕРПРИТАЦІЯ !

ХИБНІ КОАГУЛОПАТІЇ

- Гематокрит (> 55 або <25): ↑ ПЧ, ↑ АПТЧ
- Неповністю заповнена пробірка
- Неправильне співвідношення або відсутність антикоагулянта у пробірці: EDTA, гепарин, сироватка
- Гепаринова контамінація: навіть мінімальна присутність у пробірці
- Вплив антикоагулянтів: гепарин, варфарин
- Вплив інших середників: антифібринолітики, десмопресин і т.д.
- Вплив трансфузій: СЗП, КПП, концентрати факторів згортання крові
- Невдала венепункція: утворення згустку *in vitro*
- Ліпемія, гемоліз, іктерична сироватка
- Тепловий протеоліз: ↓ FVIII і FV => ↑ ПЧ, ↑ АПТЧ
- Холодова активація: FVII → FVIIa => ↓ ПЧ
- Залишковий вміст тромбоцитів: ↓ LA чутливість, ↓ТЧ
- Інше

УВАГА! Це не так часто зустрічається

ІНІЦІАЛЬНА ОЦІНКА КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ

Здовжений ПЧ
Здовжений АПТТ

Повторити mix 50:50

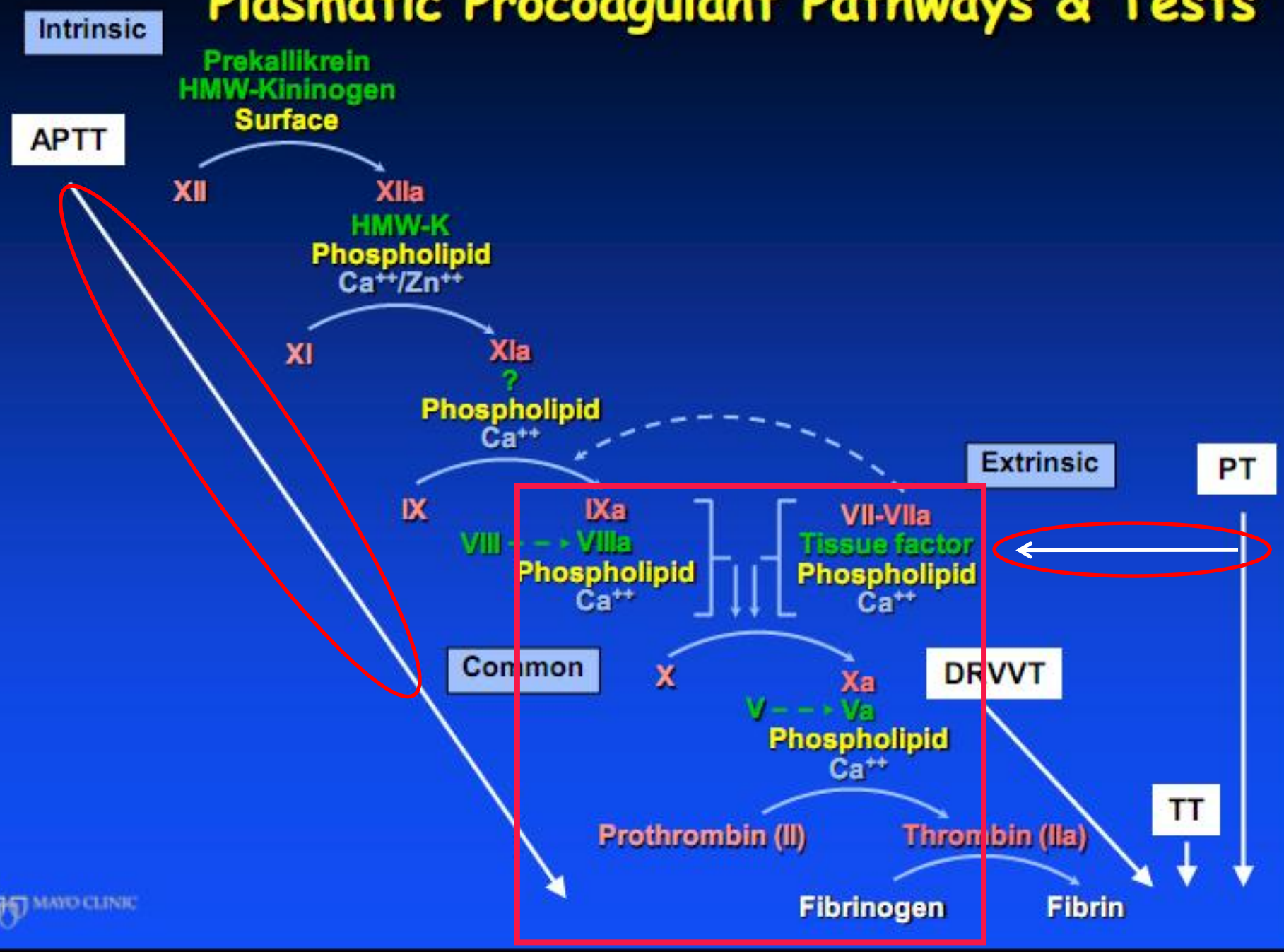
патологія

Тест інгібіторної активності:
- **специфічні фактри: VII (рідко)**
- **неспецифічні фактори: антифосфоліпідні антитіла (рідко)**

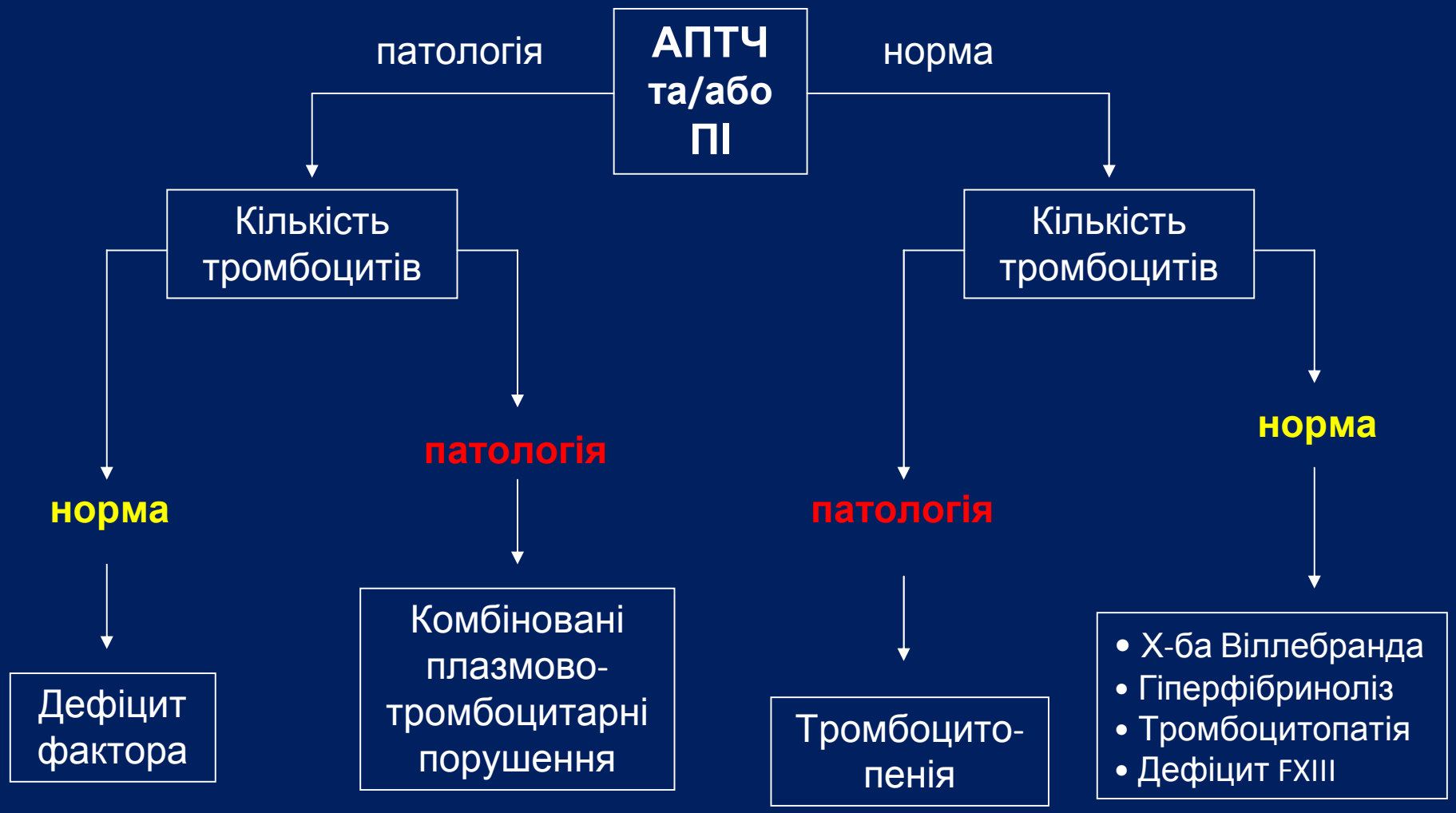
норма

або
мультифакторіальний дефіцит, у т.ч. при дефіциті всіх факторів протромбінового комплексу
або
дефіциті одного із факторів, які входять у протромбіновий комплекс
або
лікування антикоагулянтами (прямими, непрямими)

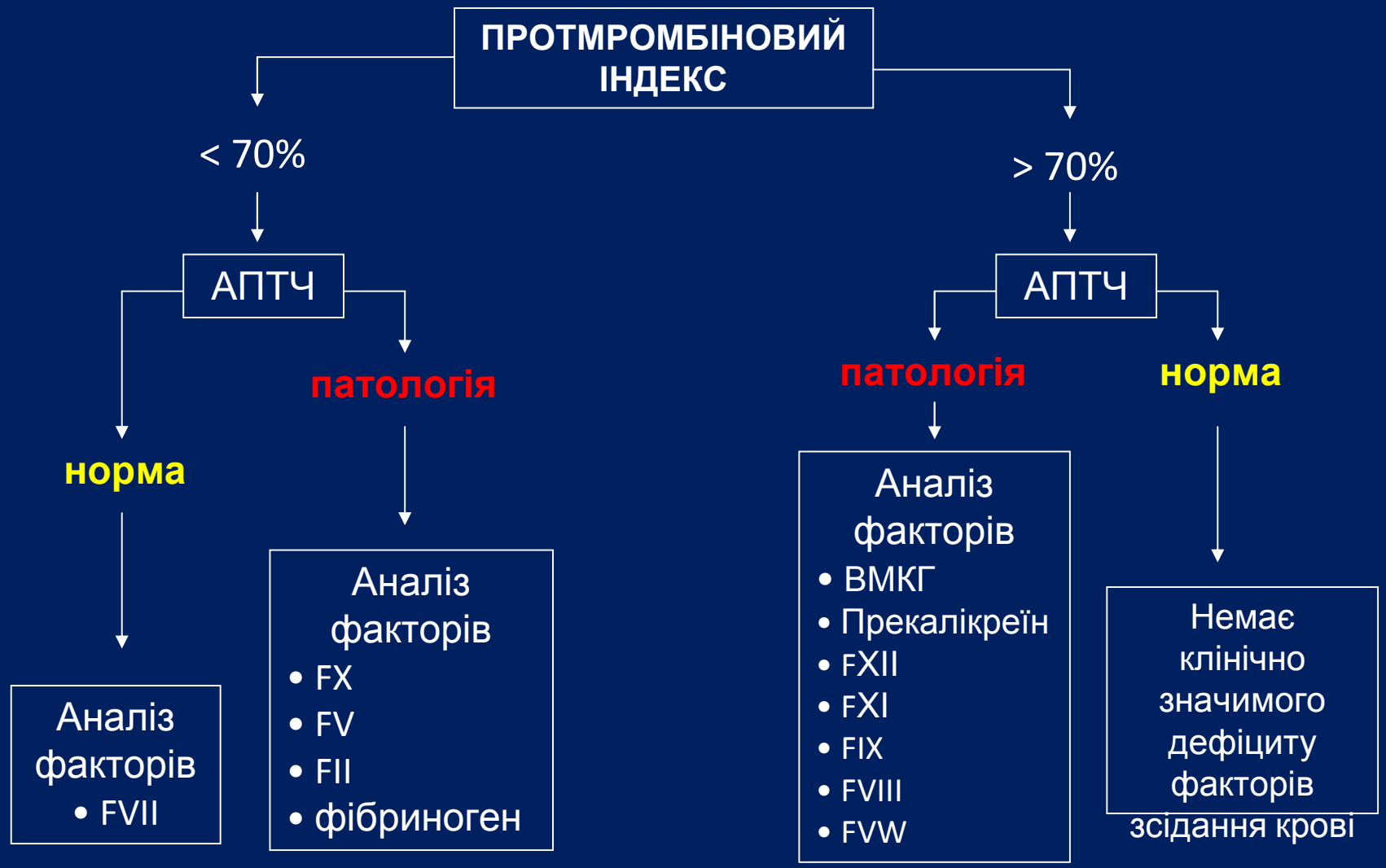
Plasmatic Procoagulant Pathways & Tests



ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ГЕМОРАГІЧНОГО ДІАТЕЗУ



ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПЛАЗМОВОГО ПОРУШЕННЯ ЗСІДАННЯ КРОВІ



ФІБРИНОЛІЗ

ПРОДУКТИ ДЕГРАДАЦІЇ ФІБРИНОГЕНУ ВІДОБРАЖАЮТЬ АНТИТРОМБОТИЧНІ, ПРОГЕМОРАГІЧНІ СТАНИ

- великими фрагментами ПДФ є X, D, Y та E;
- вони знижують функцію тромбоцитів;
- вони конкурують з фібриногеном за зв'язуючі місця на тромбін і тромбоцитах;
- вони не дають змоги фібрину полімеризуватись;
- їх концентрація зростає під час коагуляції, ДВЗ, запальних процесах, кровотечах;
- їх концентрація зростає при зниженому кліренсу внаслідок захворювань нирок і печінки

КРОВОТЕЧІ

- Кровотечі з пошкоджених судин – **травматичні кровотечі**
- Кровотечі в результаті порушення згортання крові – **коагуляційні кровотетчі**,

тобто внаслідок дефіциту факторів згортання крові (коагуляційні втрати):

а) монодефіцит (зазвичай генетичний дефект)

б) полідефіцит:

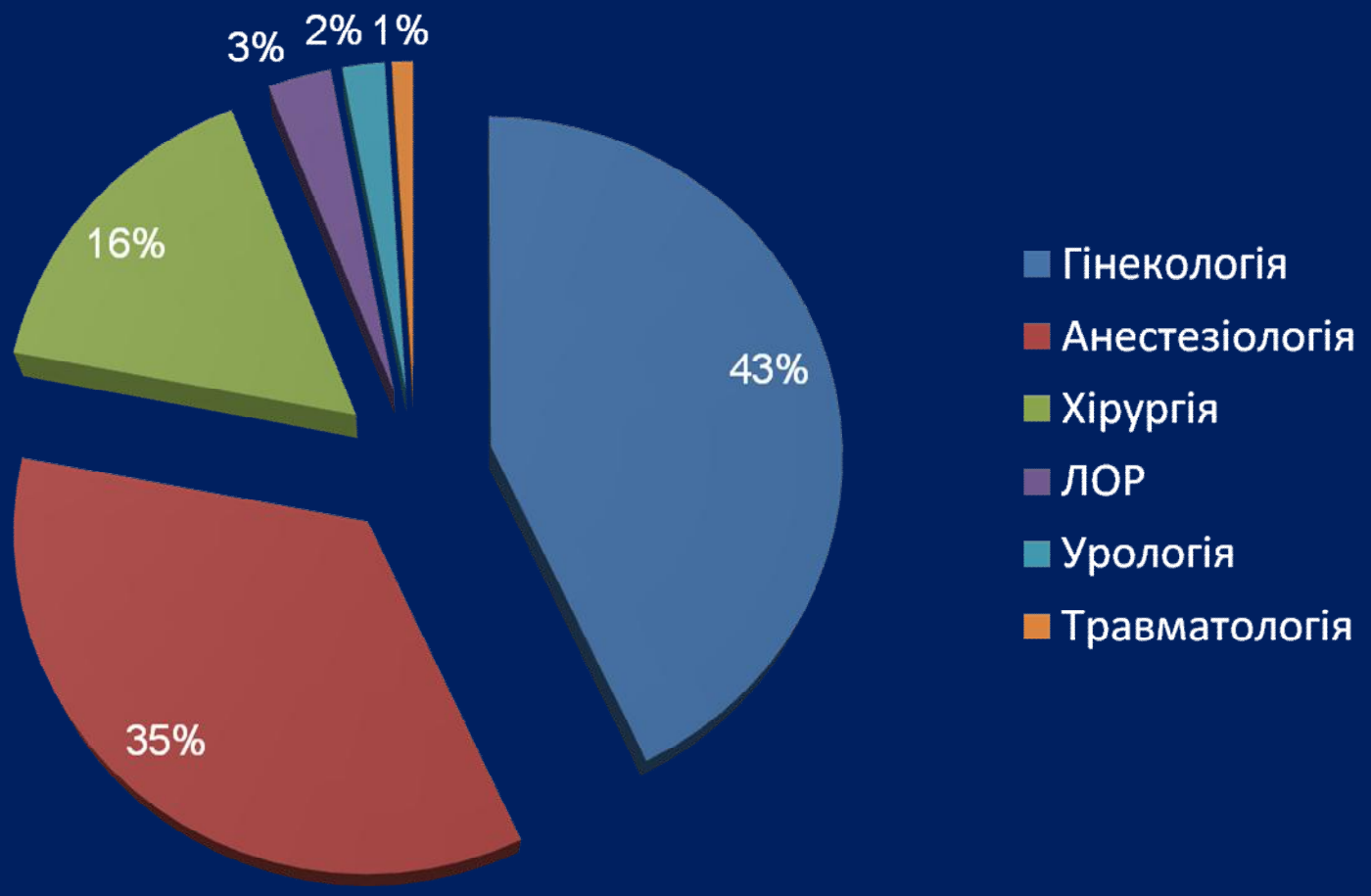
- генетичний дефект (рідко)
- швидка крововтрата (гостра кровотеча: зовнішня чи внутрішня)
- дилюційна коагулопатія (під час проведення масивної трансфузії)
- коагулопатія зуживання (ДВЗ)

в) імунні кровотечі

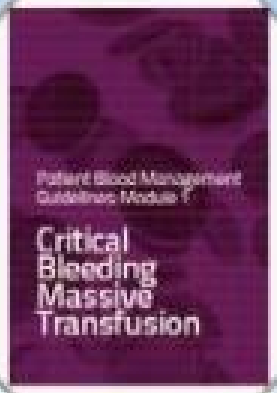
(антитіла специфічні/неспецифічні до факторів згортання крові)

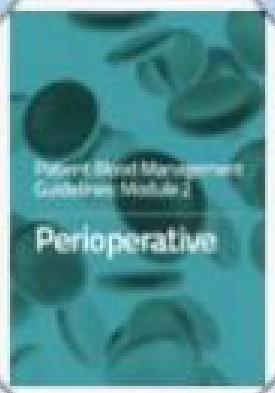
г) фібринолітичні кровотечі

ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ КРОВОТЕЧ І У ЗВ'ЯЗКУ З ЦИМ ПРИЗНАЧЕННЯ КРОВОСПИННИХ ПРЕПАРАТІВ



Guidelines

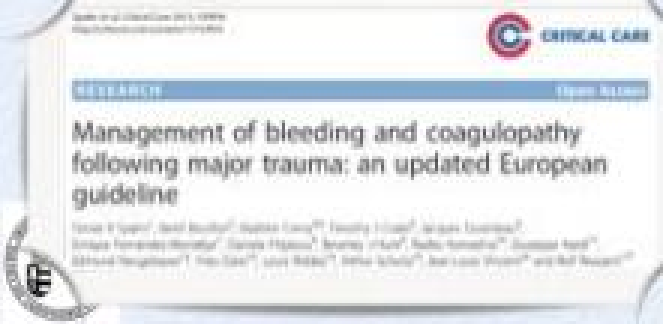




Australia

UK

Canada



Europe

Spain

… and several others

КРОВОТЕЧА чи ТРОМБОЗ

The concept of «rebalanced hemostasis»

Концепція «ребалансованого гемостазу»

Recipient = «rebalanced hemostasis»

Пацієнт = «ребалансований гемостаз»

Rebalance

Ребаланс

Організм сам ребалансує власними силами

(основним регулятором глобального гемостазу є ендотелій!)

Маємо ми допомогти ребалансувати гемостаз

(своїм втручанням!)

“Old style”
“New style”
Hemostasis correction

ЗАЗВИЧАЙ ПОЧИНАЄМО З ТРАНСФУЗІЇ ПЛАЗМИ

ЩО ДЛЯ НАС ВАЖЛИВІШЕ:

↓

? **ВЧАСНО ПЕРЕЛИТИ СЗП ДЛЯ ТОГО, ЩОБ ЗУПИНИТИ КРОВОТЕЧУ**

ЧИ

? **ВЧАСНО ЗУПИНИТИ КРОВОТЕЧУ ДЛЯ ТОГО, ЩОБ НЕ ПЕРЕЛИВАТИ СЗП**

CANADIAN RECOMMENDATIONS REGARDING PLASMA TRANSFUSION (2015)

Underlying condition	Clinical setting	Coagulation parameter	Level of evidence
Vit. K deficiency or warfarin therapy	Active bleeding Before emergency surgical or invasive procedure	**Significantly** increased PT, INR, or PTT	III
Liver disease	Active bleeding Before emergency surgical or invasive procedure (except percutaneous liver biopsy, paracenthesis and thoracocentesis)	**Significantly** increased PT, INR, or PTT	II
Massive transfusion	Micro vascular bleeding	**Significantly** increased or unknown PT, INR, or PTT	II
Acute DIC with treatable triggering condition	Active bleeding	**Significantly** increased PT, INR, or PTT	II
TTP and HUS	plasmapheresis		I
Acquired deficiencies of a single coagulation factor	DDAVP or appropriate factor concentrate, unavailable or inneffective. Serious bleeding Before emergency surgical or invasive procedure		III

УВАГА!
Загально прийнято

- Основна мета при кровотечі це:
  - підвищити у плазмі рівень кожного фактора згортання крові вище 30%
  - зазвичай застосовується 10-15 мл/кг СЗП для контролю кровотечі, спричиненої мультифакторіальним дефіцитом
  - Для старших дітей/дорослих 10-15 мл/кг СЗП відповідає 750-1200 мл СЗП
  - Перед наступною трансфузією СЗП необхідно визначити PT і aPTT
  - Якщо PT і aPTT залишаються здовженими, тоді показана чергова трансфузія СЗП

ВПЛИВ ТРАНСФУЗІЇ ПЛАЗМИ НА РІВЕНЬ ФАКТРІВ ЗГОРТАННЯ КРОВІ У КРОВІ

- Плазма-Доза
  - об’єм 1 дози плазми: 200-250 мл
  - 1 мл плазми містить 1 ОД коагуляційних факторів
  - **1 доза плазми містить 220 ОД коагуляційних факторів**
  - Тест відновлення факторів при трансфузії СЗП = 40%
  - **1 доза плазми забезпечує ~80 ОД коагуляційних факторів**
  - 70 кг х 0,05 = 35 дл об’єму плазми (або 3,5 л)
    80 ОД = 2,3 ОД/дл = 2,3% (при нормі 100 ОД/дл) 35 dL

- При 70 кг у пацієнта:
  - **1 доза** плазми (200-250 мл) підвищує рівень більшості факторів згортання крові ~ на 2,5%
  - **4 дози** плазми (800-1000 мл) підвищується рівень більшості факторів згортання крові ~ на 5-10%

ОБГРУНТОВАНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПЛАЗМИ

- Замовлення СЗП з центру крові для трансфузії є найбільш частим та необґрунтованим
- Залежно від медичного закладу відсоток необґрунтованого використання СЗП варіює в межах від 10 до 83%
- Найбільш частою причиною необґрунтованого замовлення/використання СЗП є:
  - щонайменше 1/3 хворим застосовують з метою корекції здовженого PT/INR та aPTT при відсутності клінічних ознак кровотечі
  - Така профілактична корекція мінімальних лабораторних коагуляційних відхилень триває за відсутності доказів її користі

НЕОБГРУНТОВАНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПЛАЗМИ

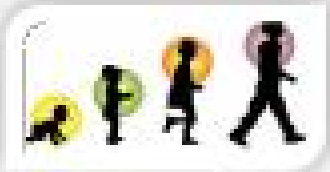
Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients
Lauzier F et al Crit Care Med. 2007 Jul;35 (7):1655-9.

n=225

- 73 (32,4%) використовували СЗП, дотримуючись затверджених клінічних настанов
- 45 (20,0%) використовували СЗП, не дотримуючись клінічних настанов, однак, цілком обґрунтовано
- 107 (47.6%) необґрунтовано використовували СЗП

RBC + FFP + Thr ≠ whole blood

Into each other dilution …



„1 + 1 + 1…= ? ” into each other hemodilution !

Whole Blood (500 mL)	Component Therapy (660 mL)
Hematocrit 38%-50%	1 unit PRBC = 335 mL with hematocrit 55%
Platelets 150-400 K/μL	1 unit platelets = 50 mL with 5.5×10^{10} platelets
Plasma coagulation factors = 100%	1 unit plasma = 275 mL with 80% of the coagulation activity compared with whole blood

Thus, 1 unit PRBCs + 1 unit platelets + 1 unit FFP = 660 mL with hematocrit 29%, platelets 88 K/μL, and coagulation activity 65% compared with whole blood. PRBC = packed red blood cells.

Sihler KC. Chest 2010; 137(1):208-220.

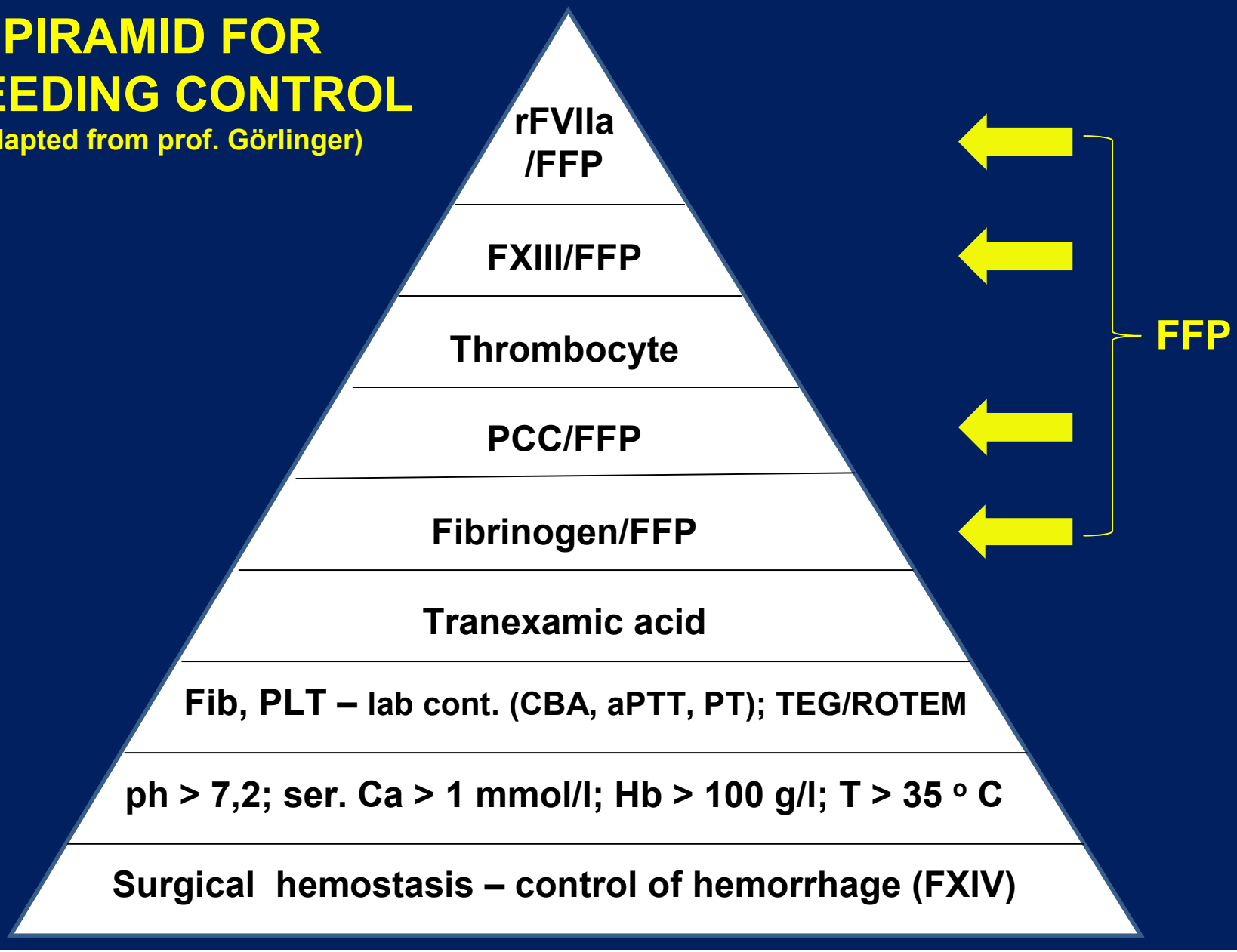
“Old style”
“New style”
Hemostasis
correction

ПОЗИТИВНІ ДОКАЗИ ГЛОБАЛЬНОГО ПОТЕПЛІННЯ

ЕРА ЗАСТОСУВАННЯ КОНЦЕНТРАТІВ

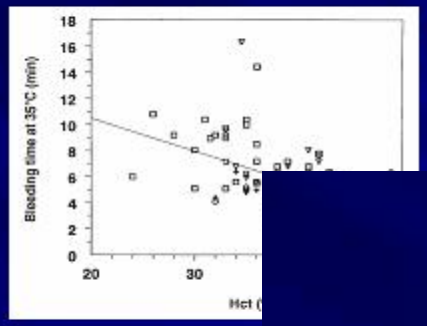
PIRAMID FOR BLEEDING CONTROL

(udapted from prof. Görlinger)



Fib. <1,5-2 g/l (deliv. <3-3,5 g/l); PLT <80 T/l; PT & aPTT >1,5 x; FV <30%; FVII/XIII <60%

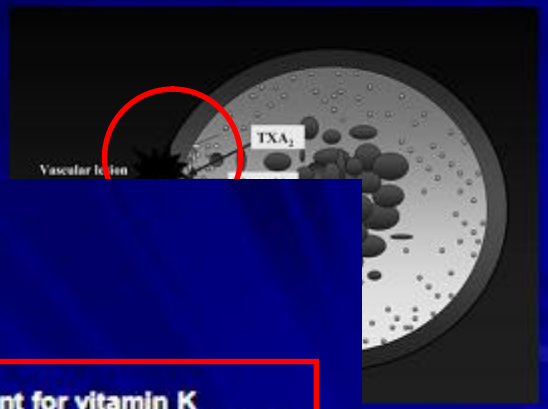
Anemia



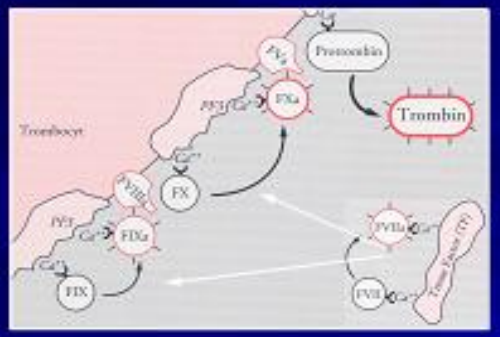
- Platelet function
  - Adhesion/aggregation
    - Reduced
  - "Marginalisation"

Valeri CR et al: Transfusion 20

Marginalisation

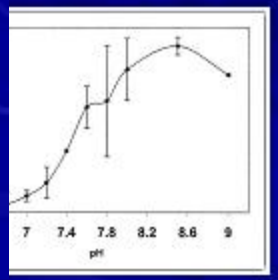


Calcium



- Important for vitamin K dependent coagulation factors
  - FII (protrombin), FIX and FX
    - Binds to platelets receptor PF3 (expressed when platelets are activated)
    - Ca^{2+} necessary for binding
    - Thrombin cannot bind to Ca^{2+}
  - FVII
    - Binds to TF
    - Ca^{2+} necessary for binding

Ca^{2+}/se > 0.95 mmol/l



Hy

- Fibrin forma
  - <35° C
    - PT increase
  - <33° C
    - APTT increa
    - Thrombin fo reduced
- Platelets
  - Number is reduced
  - TxA_2 is reduced

Wohlberg AS et al: J Trauma 2004:56:1221-1228

Meng ZH: J Trauma 2003:55:686-691

Fibrinogen content in FFP, cryoprecipitate and fibrinogen concentrate

Product	Volume (mL)	Fibrinogen concentration ($g\,L^{-1}$)	Fibrinogen administered in one adult dose (g)
4 units of fresh frozen plasma	1000	3	3
2 pools of cryoprecipitate	300	15	3·75
4 g fibrinogen concentrate	200 (reconstituted)	20	4

L.Yang et al., Transfusion Medicine, 2012, 22, 315–320

Або…

Або…

СЗП
свіжозаморожена плазма

КПК
концентрат протромбінового комплексу

КЛЮЧОВІ ВАЖЕЛІ ВИБОРУ СЕРЕДНИКА ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ГЕМОСТАЗУ

Ефективність

- гемостатичні властивості та здатність до корекції дефіциту факторів згортання крові

Безпечність

- ризик інфекції
- ризик інгібітору
- несприятливі події

Інші фактори

- послідовність і можливість закупівлі
- наукове обґрунтування
- зручність для пацієнта
- співвідношення ціна-якість
- вибір пацієнта
- реімбурсація

НОВІ, НЕЩОДАВНО ІДЕНТИФІКОВАНІ, ІНКАПСОЛЬОВАНІ ДНК ВІРУСИ

Year	Virus	Sero-prevalence %	Disease association
1997	Torque teno virus	90-100%	NK
1999	Parvovirus B19 genotype 3	60-80%	Erythema infectiosum
2002	Parvovirus B19 genotype 2	60-80%	Erythema infectiosum
2005	Human bocavirus 1	Up to 90%	Respiratory infections
2005	Human parvovirus 4	0-78%	NK
2007	KI polyomavirus	55-90%	NK
2007	WU polyomavirus	64-97%	NK
2008	Merkel cell polyomavirus	68%	Merkel cell carcinoma
2009	Human bocavirus 2	34%	Diarrhoea
2009	Human bocavirus 3	15%	NK

НОВІ, НЕЩОДАВНО ІДЕНТИФІКОВАНІ, ІНКАПСОЛЬОВАНІ ДНК ВІРУСИ

Year	Virus	Sero-prevalence %	Disease association
2010	Human polyomavirus 6	69%	Not Known
2010	Human polyomavirus 7	35%	Not known
2010	Human bocavirus 4	2%	Not known
2010	Trichodysplasia spinulosa polyomavirus	70%	Not known
2011	Human polyomavirus 9	Not studied yet	Not known
2012	Human BuFa virus, parvovirus	Not studied yet	Not known

Non-enveloped viruses potentially resistant against S/D and pasteurization methods

- Polyomaviruses (40-50 nm) are removed by nanofiltration
- Parvoviruses (18-26 nm) are resistant to many filtration steps

ПЛАЗМА
НЕСТАНДАРТИЗОВАНАПЛАЗМА
vs
СТАНДАРТИЗОВАНА ПЛАЗМА

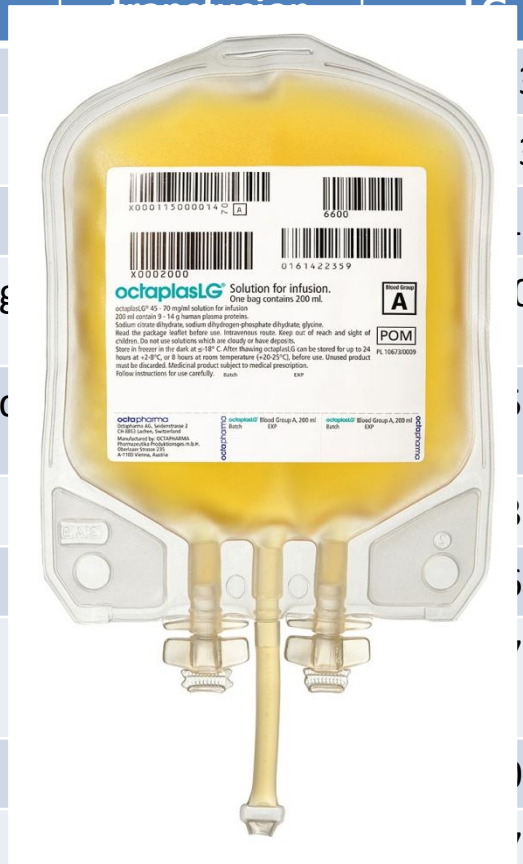
Параметри	Октаплас ЛГ Середне ± стандартне відхилення (n = 5)	Діапазон нормальних значень*
Активований частковий тромбопластиновий час [сек]	30 ± 1	28-41
Протромбіновий час [сек]	11 ± 0	10-14**
Фібриноген [мг/мл]	2,6 ± 0,1	1,5-4,0**
Фактора згортання II [МО/мл]	1,01 ± 0,07	0,65-1,54
Фактор згортання крові V [МО/мл]	05	0,54-1,45
Фактора згортання VII [МО/мл]		0,62-1,65
Фактор згортання VIII [МО/мл]		0,45-1,68
Фактор згортання IX [МО/мл]		0,45-1,48
Фактора згортання X [МО/мл]		0,68-1,48
Фактора згортання XI [МО/мл]		0,42-1,44
Фактора згортання XII [МО/мл]		0,40-1,52
Фактора згортання XIII [МО/мл]	± 0,06	0,65-1,65
Антитромбін [МО/мл]	0,86 ± 0,11	0,72-1,45
Антитромбін II [МО/мл]	1,12 ± 0,05	0,65-1,35
Білок C [МО/мл]	0,86 ± 0,08	0,58-1,64
Білок S [МО/мл]	0,63 ± 0,08	0,56-1,68
Фактор фон Віллебранда ристоцетин кофактор [МО/мл]	0,93 ± 0,08	0,45-1,75
Активність ADAMTS13# [МО/мл]	1,13 ± 0,17	0,50-1,10**
Плазміноген [МО/мл]	0,84 ± 0,06	0,68-1,44
Антиплазмін ## [МО/мл]	0,61 ± 0,04	0,72-1,32

?

1. **Сольвент-детергентна обробка**
2. **Зниження пріонного навантаження.**
3. **Висока стабільність: до 48 місяців може зберігатись при**

ВИКОРИСТАННЯ ПЛАЗМИ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: НЕСТАНДАРТИЗОВАНА *vs* СТАНДАРТИЗОВАНА

Countries	Total plasma transfusion	Octaplas/ LG	FFP	MB FFP/ Amotosalen	Octaplas MS	Total virus inactivated plasma MS
Finland		3				100%
Norway		3				100%
Ireland		.8				100%
Luxemburg		0				100%
Netherland		50	64			99%
Austria		32	4			99%
Portugal		52	49			89%
Belgium		78				100%
England		00	235			29%
Sweden		75	38			22%
France	360 000	20 000	224 200	36 000 (AM)	5,5%	15,5%



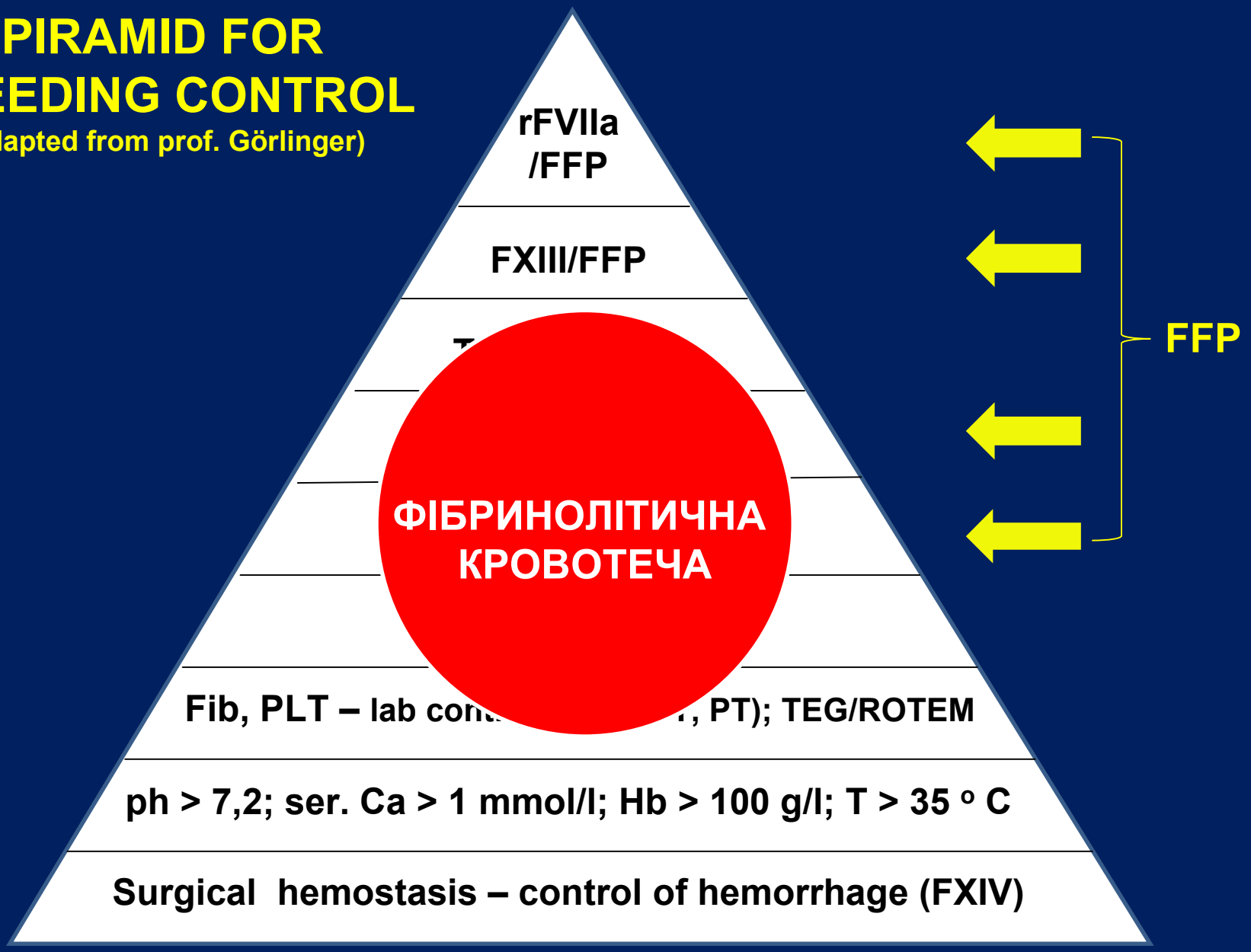
СКЛАД КОНЦЕНТРАТУ ПРОТРОМБІНОВОГО КОМПЛЕКСУ (ОКТАПЛЕКС)

Фактор коагуляції II	280 - 760 МО
Фактор коагуляції VII	180 – 480 МО
Фактор коагуляції IX	500 МО
Фактор коагуляції X	360-600 МО
Білок С	260-620 МО
Білок S	240-640 МО
Допоміжні речовини: гепарин	100-250 МО
Натрію цитрат	130 мг

FIX найбільш стабільний, тому й розрахунок проводиться за FIX

PIRAMID FOR BLEEDING CONTROL

(udapted from prof. Görlinger)



ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА

Фібри

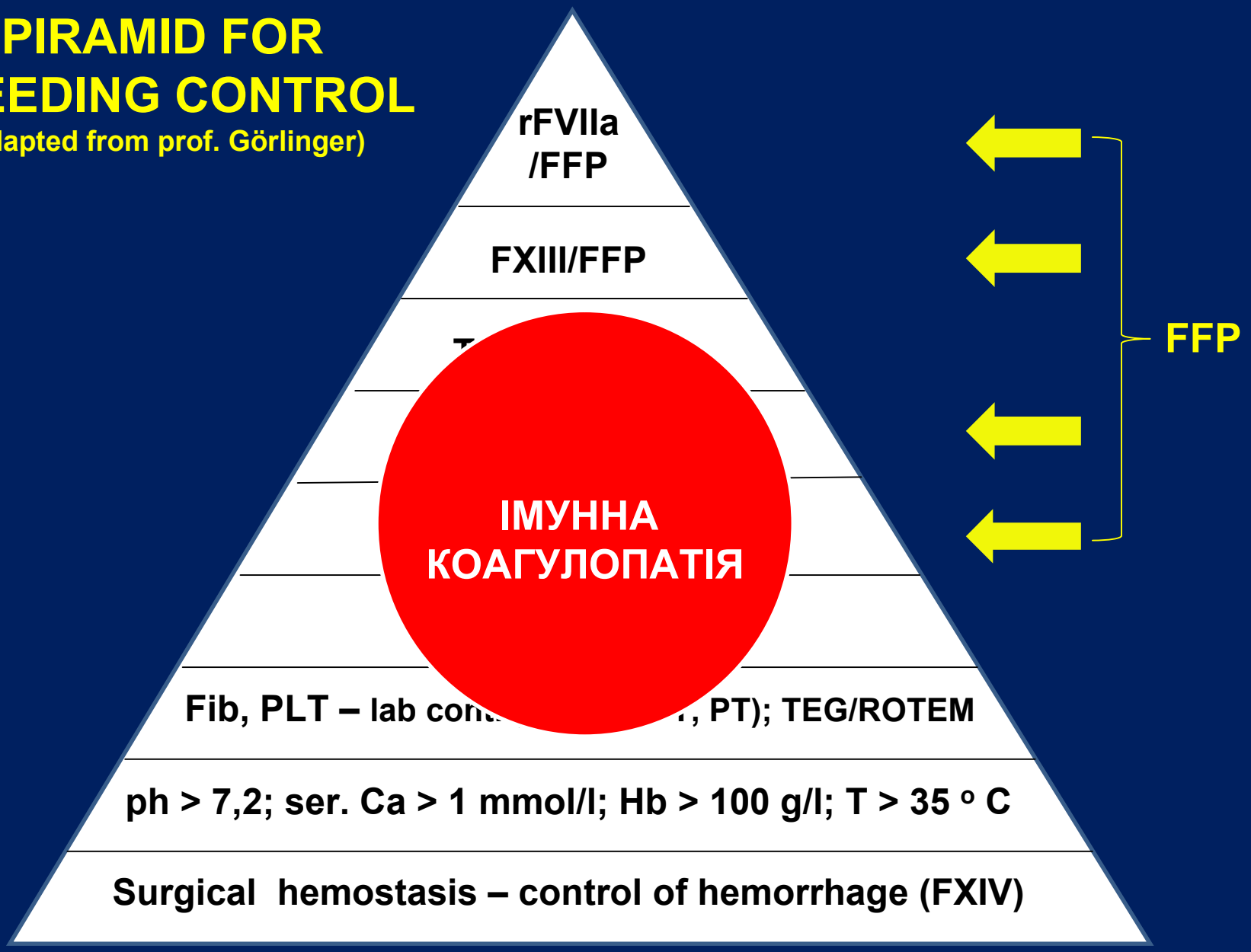
–

10-15-20 мг/кг х 3 рази на добу
або 1-2 г х 3-4 рази на добу

ТРОМБІН

PIRAMID FOR BLEEDING CONTROL

(udapted from prof. Görlinger)

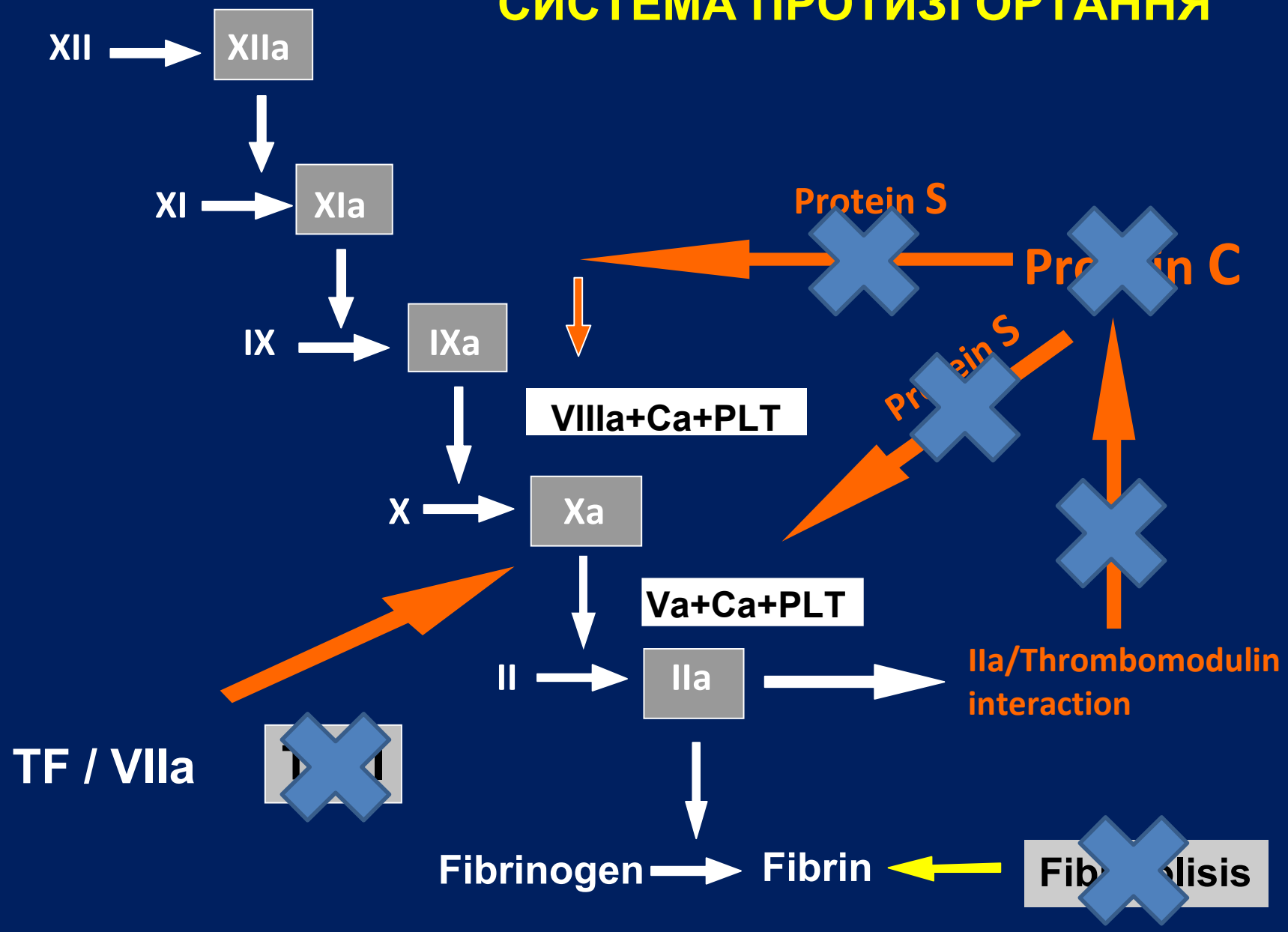


ГІПЕКОАГУЛЯЦІЙНІ СТАНИ

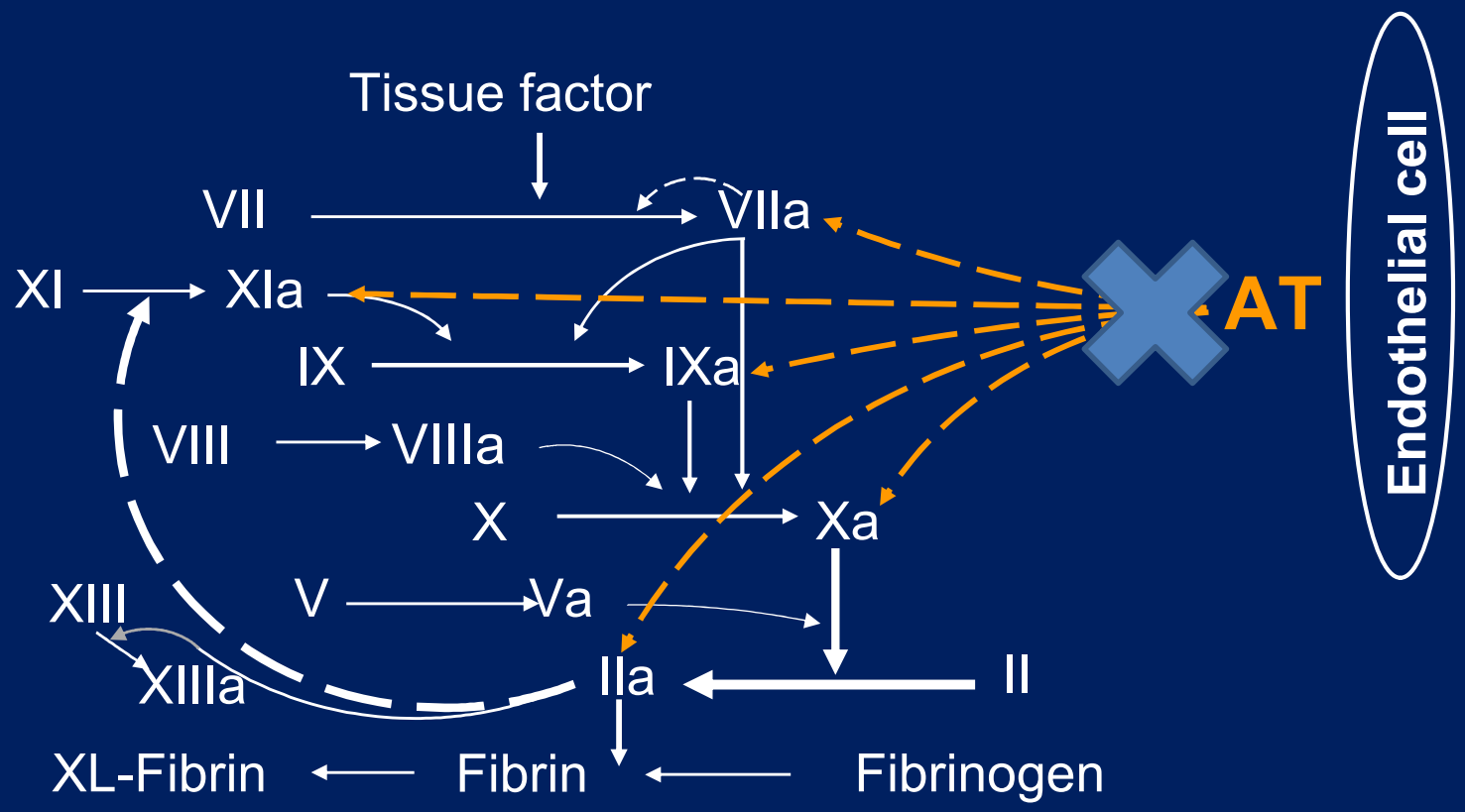
НАБУТА ТРОМБОФІЛІЯ

- Інфекція (особливо хронічні запальні захворювання особливо кишечнику)
- Синдром Клайнфелтера-Рейфенштейна-Олбрайта
- Синдром Бехчета
- Онкологія, мієлопроліферативний синдром, гіпервіскозний синдром
- Індукована медикаментами (наприклад, HIT, LASP, predn.)
- ТТП/ГУС
- Нефротичний синдром
- Антифосфоліпідний синдром
- Операційні втручання, травми
- Вагітність, оральні контрацептиви/гормональна замісна терапія
- Діабет
- Гемоглобінопатії
- Вади серця

СИСТЕМА ПРОТИЗГОРТАННЯ



СИСТЕМА ПРОТИЗГОРТАННЯ: біологічна роль АТ III



N.B! АТ III зв'язується з гепарином, який у 1000 разів підислює активність АТ III і відповідно вплив на тромбін

ЦЕ ОСНОВНИЙ МЕХАНІЗМ ГІПОКОАГУЛЯЦІЇ В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ !!!

ПРОТЕЇН С та ПРОТЕЇН S

стани, які сприяють розвитку набутого дефіциту

- Варфаринотерапія (PC+PS)
- Vit. K дефіцит (PC+ PS)
- Захворювання печінки (PC+PS)
- Новонароджені (PC+PS)
- ДВЗ-синдром (AT, PC)
- Запальні процеси (вільна фракція PS)
- Вагітність (PS)
- Оральні контрацептиви (PS)

АНТИТРОМБІН III

стани, які сприяють розвитку набутого дефіциту

- Активне викорстання нефракціонованого гепарину
- Тяжкі запальні процеси
- ДВЗ- синдром
- Печінкова і ниркова недостатності
- Стани з обширними ранами – травма/політравма, пологи
- Інші стани

СУЧАСНА ТАКТИКА І ЗНАЧЕННЯ АТ III В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

- АТ активно вивчався при гіперкоагуляційних станах, в тому числі і при ДВЗ

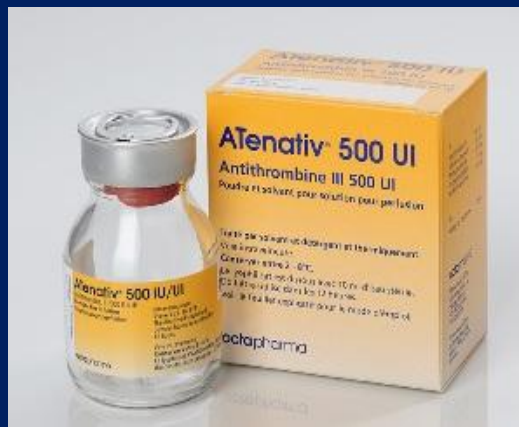
- В клінічній практиці для запобігання виникнення тромбозів досить часто використовуються різні гепарини

- Необхідно пам’ятати про:
  - швидке виснаження АТ системи – підтримання гіперкоагуляції;
  - призначення гепарину буде не дієвим на фоні відсутності АТ III (гепаринорезистетність)

- Саме тому є наступні рекомендації пори гіперкоагуляційних станах:
- англійська ()міжнародна): гепарин + антитромбин – “економічна”
- німецька, японська: тільки антитромбін – “елітна”

Дозування!!!

Кількість одиниць (доза) =
МТ (кг) х (100 – активность АТ III у крові (%))



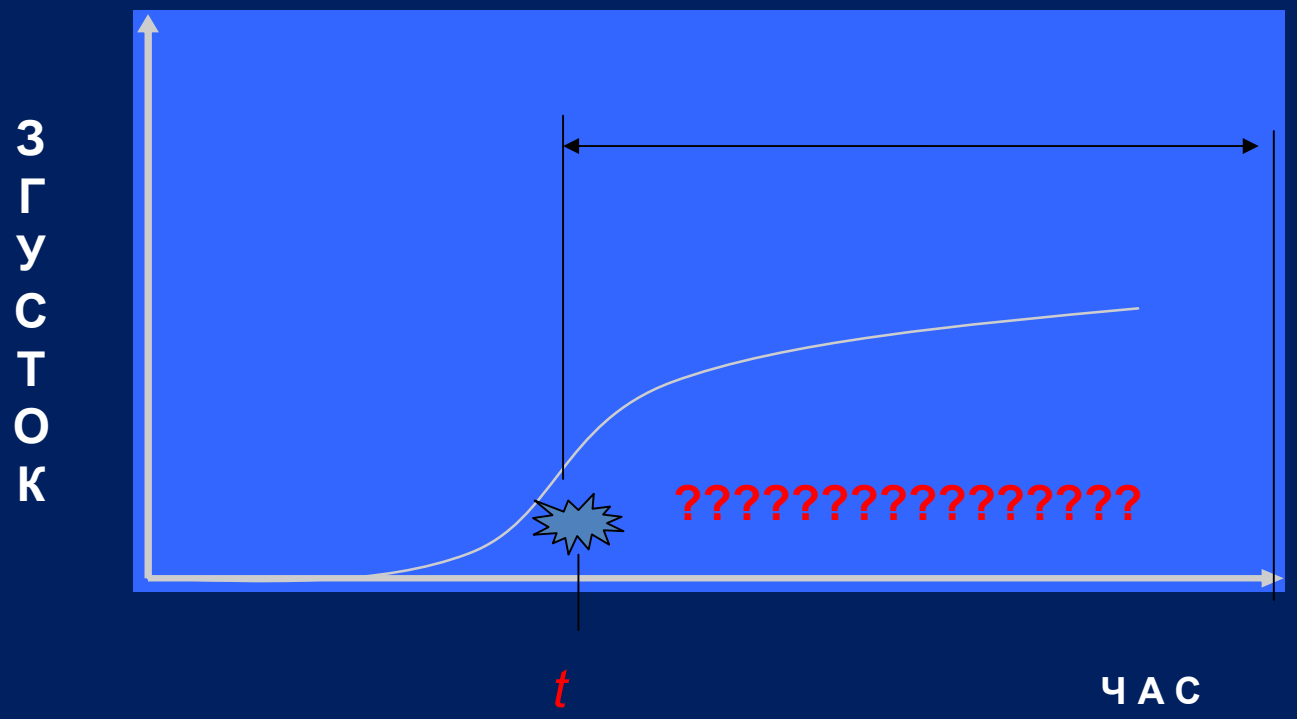
“Old style”
“New style”
Haemostasis monitoring

ЛАБОРАТОРНИ МОНІТОРИНГ, ЯК «ЛОКАЛЬНИЙ» ТЕСТ

- Дозволяє характеризувати стан **окремих факторів та реакцій** системи згортання крові.
- **Фіксує** зміни **активності/концентрації** окремих елементів гемостазу.
- **Не завжди дає** лікареві інформації наскільки ці локальні зміни вплинули (чи не вплинули) на здатність системи гемостазу пацієнта до утворення згустку / попередження його утворення / лізису

ОБМЕЖЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАБОРАТОРНИХ ТЕСТІВ (АПТЧ, ПЧ, ТЧ)

Зона “нечутливості” клотингових тестів



Зразок: Здовження АПТЧ та розвиток тромбозу

ХТО МАЄ ТЕСТУВАТИСЬ НА ПРЕДМЕТ ТРОМБОФІЛІЇ

- Тромбоз в незвичному місці
  (мезентеріальні вени, церебральний венозний синус)
- Рецидивуючі тромбози
- Сімейний анамнез щодо виникнення тромбозу
- Вік менше 40 років
- Повторні викидні

ЛАБОРАТОРНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ТРОМБОФІЛІЇ

ВИМОГИ

- Діагностична точність
- Клінічне значення тестів
- Інтерпретація результатів

- Часто замовляють виконувати лабораторні дослідження (або їх інтерпретують) особи, які не є спеціалістами у цій галузі

- Біологи часто не проінформовані щодо клінічного стану хворого

ГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Надійні і досить стабільні
- Національний зовнішній контроль якості
- Некоректно ідентифіковуються деякі взірці

- APCr low: підтверджуємо генетично FVL-мутацію
- APCr normal: не виконуються подальші дослідження

- Чи ми завжди отримуємо інформовану згоду на проведення генетичного дослідження?

ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ МОНІТОРИНГ, ЯК «ГЛОБАЛЬНИЙ» ТЕСТ

- **Дозволяє** оцінити стан системи згортання в цілому, тобто дає **інтегральну оцінку гемостазу** в конкретного пацієнта, в конкретній ситуації.

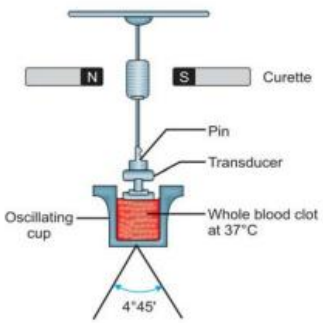
- **Не здатний** характеризувати окремі елементи системи гемостазу

ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ МОНІТОРИНГ, ЯК ГЛОБАЛЬНИЙ ТЕСТ

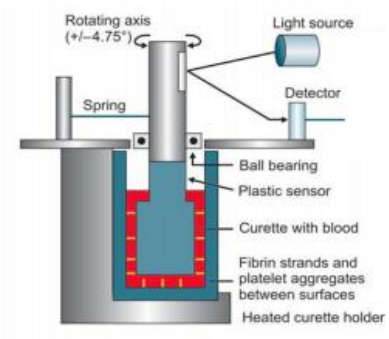
- Тромбоеластографія/метрія (ТЕГ/ТЕМ)
- Тест генерації тромбіну (ТГТ)
- Тромбодинамічний тест (ТДТ)
- Турбідиметричне фібриноутворення (ТФО)
- Фурє-перетворювальна механічна спектроскопія (ФПМС)
- Низькочастотна пєзотромбоеластографія (НПТЕГ)

TEG and ROTEM

TEG

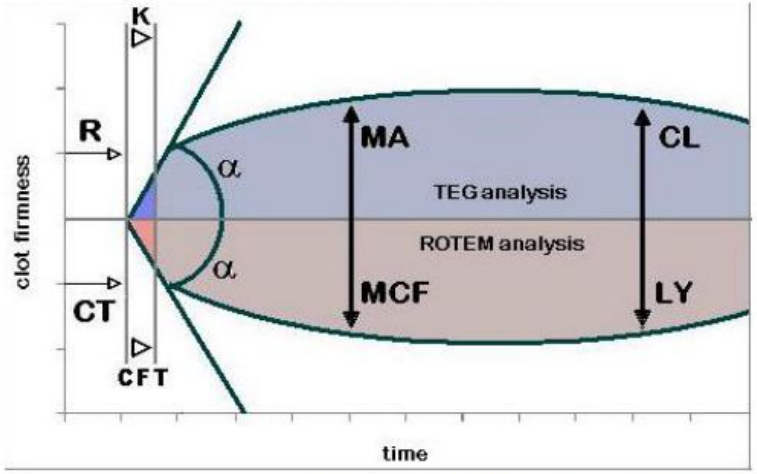


ROTEM



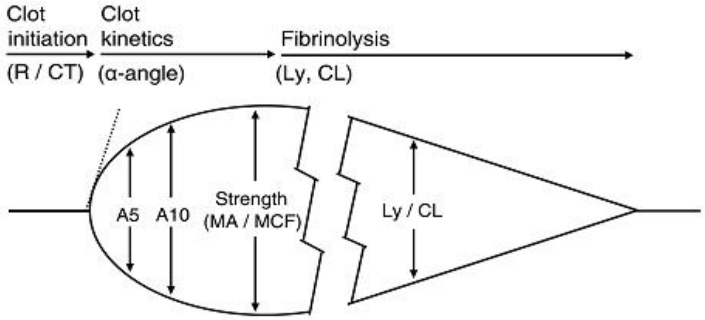
M.Thakur, A.B.Ahmed, Int.J.Perio.Ultrasound Appl.Technol. 2012; 1: 25

TEG and ROTEM



A.Sankarankutty et al., World J.Emergency Surg. 2012; 7 Suppl. 1: S3

'rapid' TEG: Measuring amplitude after 5 and 10 minutes

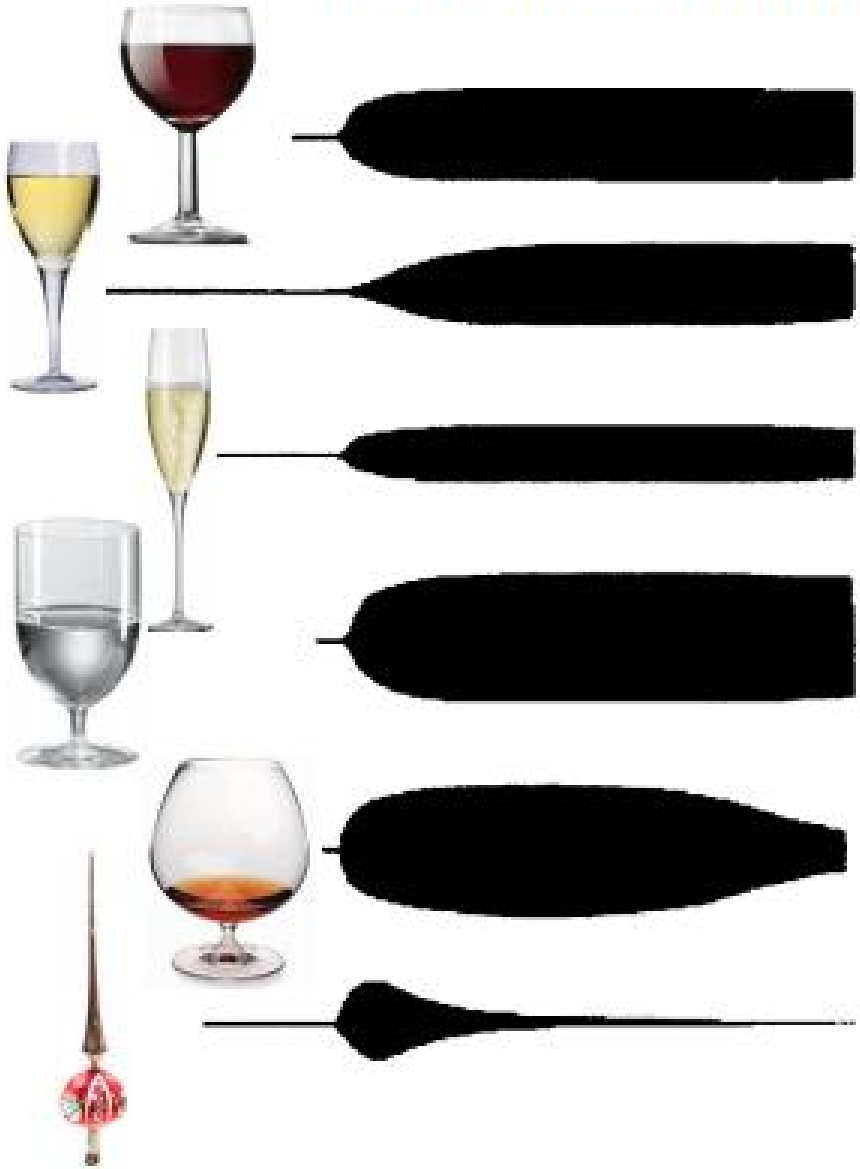


A.S.P.Meyer et al., J.Trauma Acute Care Surg. 2014; 76: 682-690

Coagulation diagnostics in intensive care

- Fast (time from blood sampling to result <30 min.)
- Always available
- Reliable

Thromboelastography – TEG®



Normal
R →; K →; Angle →; MA →

Anticoagulants / Factor deficiency/ **Hemophilia**
R ↑; K ↑; Angle ↓; MA ↓

Thrombocytopenia; -pathia / *Platelet blockers*
R →; K ↑; MA ↓

Hypercoagulation
R ↓; K ↓; Angle ↑; MA ↑;

DIC – companseted
R ↓; K ↓; MA ↑; LY30 > 7.5%; WBCLI < 97.5%

DIC – decompansated / Fibinolysis (t-PA or UK, SK)
R →; MA ↓/↓↓
LY30 > 7.5%; WBCLI < 97.5%
LY60 > 15%; WBCLI < 85%

Fazakas J, Smudla A

ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ МОНІТОРИНГ
vs
ЛАБОРАТОРНИЙ МОНІТОРИНГ

ЦИВІЛІЗОВАНИЙ СВІТ

УКРАЇНА

Час згортання крові
Тест Лі-Уайта

У К Р А Ї Н А
зареєстровані концентрати

pd FVIII

pd FIX

r FIX

r FIX

pd FVIII/vWF (концентрат vWF)

a PCC (активований КПК)

PCC (неактивований КПК)

rFVIIa

ATIII

Trhomboconcentrate

Crio

ВИСНОВКИ

Правильне і своєчасне лікування кровотечі – обов’язково її зупинить

Свіжозаморожена плазма *vs* концентрати – ТАК чи НІ?! Обґрунтованість та упередженість!

Протоколи масивних трансфузій необхідні, але масивних трансфузій необхідно уникати

У кожному разі необхідно знаходити індивідуальне вирішення проблеми!!!

Ми готові Вам допомогти!

Тільки спільними зусиллями ми досягнемо більшого!

Дякую за увагу!